

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

**DIFERENÇAS DE EFEITO AGUDO SOBRE A PERFUSÃO
REGIONAL CEREBRAL ENTRE NEUROLÉPTICOS
CONVENCIONAIS (HALOPERIDOL) E DE NOVA GERAÇÃO
(OLANZAPINA) EM PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

ANA LÚCIA DUARTE BARON

PORTO ALEGRE, 2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

DIFERENÇAS DE EFEITO AGUDO SOBRE A PERFUSÃO
REGIONAL CEREBRAL ENTRE NEUROLÉPTICOS
CONVENCIONAIS (HALOPERIDOL) E DE NOVA GERAÇÃO
(OLANZAPINA) EM PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA

ANA LÚCIA DUARTE BARON

Dissertação apresentada à UFRGS -
Faculdade de Medicina - Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Clínica
Médica para obtenção do título de
Mestre em Clínica Médica.

ORIENTADOR
DR. PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

PORTO ALEGRE, 2001

Para os meus amores, Eduardo e Franco.

Para os meus pais Anita e Rubens, por todo amor, carinho e apoio incondicionais. Pelo estímulo na busca do crescimento pessoal e profissional e, sobretudo, pelo exemplo.

"Podemos esperar pelo dia em que os caminhos do conhecimento e, assim esperamos, sua influência, se farão acessíveis, levando-nos partir da biologia e química para o campo dos fenômenos neuróticos...Este dia ainda parece distante."

Freud (1926)

"Mais inteligente é aquele que sabe que não sabe."

Sócrates (470-399 a.C.)

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, meu orientador, professor e amigo, pelo exemplo do que é ser um verdadeiro mestre sem deixar que isso o afaste de sua humanidade, sabendo que dividir o conhecimento faz o grupo crescer. Seu apoio e estímulo têm sido essenciais sempre. Certamente, um referencial em minha vida profissional e pessoal.

À Dra. Vanessa Pinzon e ao Dr. Eduardo Chachamovich, que tiveram participação fundamental na execução deste trabalho, pela extrema disponibilidade de ajudar em todas as etapas, e me dar tranquilidade suficiente para ser mãe em meio à este processo.

Ao Dr. Renato Duarte Cunha, pelo grande interesse em me auxiliar, não só na disponibilidade de execução dos exames de SPECT, como pela imensa paciência em me ensinar a usar o aparelho de cintilografia, discutir a técnica e registrar todos os dados que um dia eu poderia vir a precisar.

Ao Serviço de Medicina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, agradeço ao Dr. Bernardo Spiro, que sempre me apoiou e disponibilizou o serviço durante os finais-de-semana para que eu pudesse fazer as análises (com calma), e à Física Ana Lúcia Pinto, que com muita paciência e carinho, me auxiliou a entender um pouco mais do programa, e esteve sempre disponível para resolver qualquer contratempo.

Ao Físico Ivanei Bramatti, que criou o Programa Semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens de SPECT, que permitiu a realização deste trabalho de forma mais rápida e eficiente.

Ao Dr. Flávio Kapczinski, que aceitou me auxiliar no início desta caminhada sem ao menos saber quem eu era.

À toda a equipe do Ambulatório de Esquizofrenia, pelo apoio, em especial à Dra. Miriam Garcia Brunstein, que se disponibilizou como referência aos pacientes quando de minha licença maternidade.

Ao querido colega Pedro Ferreira, que sabe que a troca é essencial ao crescimento.

À Farmácia de Manipulação Pharma & Cia, na pessoa da Dra. Heloísa Dalla Valentina, pela presteza e interesse em auxiliar no “cegamento” das medicações, e pelo fornecimento de uma das substâncias usadas no experimento.

À todos os funcionários e técnicos dos diversos setores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que foram muito importantes para a realização da pesquisa. Sobretudo, à todos os pacientes que tornaram este estudo possível.

À todos os professores do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS, pelo ensino de comprometimento com uma medicina séria.

Ao grupo do PRODESQ que aposta no aprendizado, na pesquisa científica, sem deixar de lado a amizade e o afeto. Um modelo a ser seguido.

Ao querido amigo Cláudio Ataíde Lança, por ter sempre acreditado.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 ESQUIZOFRENIA	10
1.2 A AÇÃO DE FÁRMACOS NO CÉREBRO DE ESQUIZOFRÊNICOS	13
1.3 NEUROLÉPTICOS CONVENCIONAIS E DE NOVA GERAÇÃO	15
1.3.1 Haloperidol: características farmacocinéticas e farmacodinâmicas	15
1.3.2 Olanzapina: características farmacocinéticas e farmacodinâmicas	16
1.4 MÉTODOS DE NEUROIMAGEM	17
1.4.1 Método funcional	25
1.4.1.1 Tomografia Computadorizada por Emissão de Foton Único (SPECT)	26
2 REVISÃO DA LITERATURA	30
2.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	30
2.2 SPECT EM ESQUIZOFRENIA	40
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO	49
3.1 JUSTIFICATIVA	49
3.2 OBJETIVOS	51
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ARTIGOS CIENTÍFICOS EM PORTUGUÊS	
ARTIGOS CIENTÍFICOS EM INGLÊS	

ANEXOS

- 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ESQUIZOFRENIA
- 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO
- 3 - FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES
- 4 - PANSS - POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE
- 5 - CGI – CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL)

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESQUIZOFRENIA

Desde escritos antigos vemos a descrição de casos de loucura e insanidade, que guardam muitas das características dos casos clínicos de doenças mentais conhecidas na atualidade. Tais descrições trazem junto com o relato dos comportamentos observados nos indivíduos, as concepções de causas daqueles fenômenos. Através destas descrições pode-se avaliar a evolução dos modelos de causação das patologias mentais. No início postulava-se serem causas divinas, passando, ao longo dos séculos, para concepções morais, organicistas, sociogênicas, até a formulação do modelo multideterminado que hoje é aplicado à maioria dos transtornos mentais (ABREU, 1995).

A esquizofrenia, como condição patológica do funcionamento mental, expressa a noção moderna da insanidade e da loucura humanas, presente em relatos desde as civilizações mais remotas. Caracterizada por um comportamento que desafia as leis convencionais de lógica e bom senso, marcando de forma desastrosa seus portadores e pessoas com quem convivem, a esquizofrenia encerra em si mistérios que marcam a tragédia pessoal destas vidas. Ao longo deste século, observamos oscilações entre concepções desta doença, de entendimento como uma doença do cérebro, da mente e/ou da sociedade.

KRAEPLIN, na última edição de seu tratado, fazia uma hipótese de que, na demência precoce, “provavelmente ocorre uma destruição das células do córtex cerebral”. Suas hipóteses eram baseadas nos achados de ALZHEIMER, anatomopatologista com quem trabalhava, que encontrou alterações na distribuição neuronal das camadas profundas do córtex (ELKIS, 2000). Mais tarde, nos anos 60, tais hipóteses foram parcialmente confirmadas através da pneumoencefalografia (uso de ar como contraste injetado nos ventrículos cerebrais), que evidenciava a presença de uma alteração subcortical ao invés de cortical - a dilatação do sistema ventricular – em cérebros de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (ELKIS,2000).

Assim, a compreensão da doença mudou de forma significativa nos últimos anos, tendo sua etiologia atribuída a alterações cerebrais e não mais a situações psicossociais como se acreditava anteriormente. O advento de métodos de pesquisa biológica e neuropsicológica, aliados a técnicas não invasivas e a métodos epidemiológicos mais precisos, permitiu a confirmação da noção da esquizofrenia como uma doença do cérebro que afeta grandemente a mente, marcada não só por sintomas psiquiátricos como também por déficits de funcionamento cognitivo, tendo um substrato de falha no desenvolvimento neural de áreas cerebrais têmporo-límbicas (ABREU, 1995).

Porém, a fisiopatologia da esquizofrenia não pode ser localizada exclusivamente na área têmporo-límbica (TAMMINGA, 1992). Geraud (1985), já havia descrito como uma doença que envolve muitas e complexas vias neurais, incluindo gânglios da base, córtex frontal, temporal e parietal; idéia

corroborada por KAWASAKI (1992). Esses achados tiveram uma influência fundamental sobre as teorias neurobiológicas contemporâneas, que modelam a esquizofrenia como um distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral (BUSATTO, 1998). Assim, a multideterminação a partir de fatores genéticos, gestacionais e ambientais foi, progressivamente, sendo evidenciada, porém com resultados conflitantes em relação ao peso relativo destes fatores. A necessidade de um maior conhecimento sobre este modelo, com a repetição de estudos em contextos e populações diferentes usando metodologias comparáveis, aliadas à defasagem em nosso país quanto ao estudo das alterações neuropsiquiátricas na esquizofrenia, conduz à obrigatoriedade de se investir em pesquisas sobre o tema.

Apesar de todos os avanços da medicina, a esquizofrenia segue sendo, no final deste século, uma doença de conseqüências catastróficas sobre os indivíduos por ela acometidos e um fardo para a família e a sociedade (ABREU et al., 1991).

Um editorial do Jornal da Associação Médica Norte-americana (GUNBY, 1990) descreveu a esquizofrenia como uma doença que ataca a “humanidade” das pessoas, afetando a capacidade de o indivíduo se perceber como um sujeito social, portador de uma existência e vontade próprias, deixando-a incapaz de perceber adequadamente a existência dos outros como indivíduos diferentes dele e reduzindo sua capacidade de experimentar, reconhecer e interpretar emoções e intenções humanas.

Esta doença, além de grave, não pode ser considerada rara. Acomete cerca de 1% da população e é uma condição 80 vezes mais comum que a

Doença de Huntington, 60 vezes mais comum que distrofia muscular, seis vezes mais freqüente que diabetes insulino-dependente e cinco vezes mais comum que esclerose múltipla. Estimava-se, em 1990, que dois milhões de pessoas nos Estados Unidos iriam desenvolver esquizofrenia, acometendo em geral aqueles indivíduos que se encontrariam no final da adolescência e início da vida adulta. É uma doença diagnosticada com freqüência semelhante entre homens e mulheres e em diferentes etnias e culturas. Além disso, é oito vezes mais provável de ser encontrada em baixo nível sócio-econômico, apesar de não se saber qual o papel deste fator (causa ou resultado) na esquizofrenia. Altamente incapacitante, esta doença faz com que muitos destes pacientes venham a ter uma vida de solidão; uma em cada quatro tentará suicídio, e um em 10 morrerá na tentativa. GUNBY (1990) cita o relato de um paciente: “viver com esquizofrenia é como viver em um mundo de superauto-estradas, trens, aviões, onde eu não tenho o bilhete para entrar”.

1.2 A AÇÃO DE FÁRMACOS NO CÉREBRO DE ESQUIZOFRÊNICOS

As bases do tratamento da esquizofrenia eram calcadas na hipótese dopaminérgica da doença, lançada nos anos 50, com a descoberta do primeiro antipsicótico, a clorpromazina. Durante anos a farmacoterapia da esquizofrenia ficou baseada nisto, apresentando eficácia em 50 a 70% dos pacientes. Dos antipsicóticos, o haloperidol é extensamente utilizado e estudado. É uma droga antipsicótica típica, que apresenta afinidade com receptores dopaminérgicos

D2 pós-sinápticos. Comumente, os pacientes apresentam algumas reações extra-piramidais. O haloperidol é efetivo principalmente no tratamento da sintomatologia positiva da esquizofrenia (alucinações e delírios) sem alterar, contudo, os sintomas negativos, tais como apatia, isolamento social e embotamento afetivo.

Com o desenvolvimento de estudos em esquizofrenia, surgiram os antipsicóticos ditos atípicos, com perfil farmacológico diferente dos antipsicóticos convencionais (KINON, 1996). Eles apresentam características farmacológicas distintas, como incidência reduzida de sintomas extrapiramidais e acatisia, mínima alteração nos níveis de prolactina sérica, eficácia aumentada em sintomas positivos, eficácia presente em sintomas negativos e em déficits cognitivos (TOLLEFSON, 1997). A clozapina foi o primeiro destes antipsicóticos, seguido pela risperidona e, mais recentemente, pela olanzapina (MELTZER, 1998).

A olanzapina tem perfil farmacológico amplo, marcado por interações com diversos receptores, incluindo afinidades com receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos (em maior grau), além de muscarínicos, alfa1-adrenérgicos e histaminérgicos. Tal perfil lhe confere propriedades farmacológicas comportamentais (MELTZER, 1991), associadas a atividade antipsicótica potente e a efeitos extrapiramidais mínimos (TRAN, 1997).

1.3 NEUROLÉPTICOS CONVENCIONAIS E DE NOVA GERAÇÃO

1.3.1 Haloperidol: características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

O haloperidol é um antipsicótico típico de alta potência, representante da classe das butirofenonas. Sabe-se que em doses de 4-6mg/dia (com níveis séricos de 6-13 nmol/L), este fármaco ocupa cerca de 75-89% dos receptores do tipo D2, o que marca sua grande atividade antipsicótica. Tem suas indicação e eficácias bem estudadas e documentadas nos tratamentos agudos e de manutenção em quadros de esquizofrenia.

Os picos de concentração plasmática se dão entre uma e 4 horas após a ingestão e 30 minutos após a administração intramuscular. A meia-vida de excreção é de 12-36 horas, com platô ocorrendo entre três e cinco dias de uso contínuo. A maior parte da dose biodisponível fica ligada a proteínas (90-98%). A metabolização deste fármaco se dá por atividade hepática do citocromo P450, sendo que as enzimas 1A e 2D6 estão mais intimamente ligadas a este processo.

O haloperidol se constitui em um antagonista dopaminérgico, atuando no sistema límbico especialmente em receptores D2. Bloqueia também receptores dopaminérgicos em outras áreas do SNC, acarretando sintomas colaterais diretamente ligados a este bloqueio. Nos gânglios da base, a diminuição da atividade dopaminérgica determina a ocorrência de sintomas extrapiramidais. No trato túbero-infundibular, determina a diminuição da inibição tônica da

prolactina, podendo ocasionar impotência, alterações menstruais, galactorrêia e diminuição da libido pela hiperprolactinemia.

O haloperidol bloqueia ainda, em intensidade modesta, receptores alfa-1 adrenérgicos, histaminérgicos do tipo H1 e muscarínicos-colinérgicos. Estas ações podem também representar sintomas, tais como hipotensão postural, sonolência, constipação e xerostomia (SCHATZBERTG, 1998).

1.3.2 Olanzapina: características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

A olanzapina pertence à classe dos tienobenzodiazepínicos. É bem absorvida após ingestão via oral, atingindo pico de concentração plasmática dentro de cinco a oito horas. Os alimentos não interferem em sua absorção. Possui metabolismo hepático (primariamente pelo sistema citocromo P-450 isoenzima 1A2, 2D6 e 2C) e seus metabólitos são pouco ativos. Liga-se bastante às proteínas plasmáticas. A meia-vida altera-se de acordo com o metabolismo hepático, variando de 21-54 horas (SCHATZBERG, 1998).

A dose média usual é de 10mg/dia, via oral, administrada em dose única. Geralmente não é necessário ajuste de dose. Entretanto, pode-se iniciar com uma dose menor (5mg/dia) e aumentar até 20mg/dia. Não se recomendam doses maiores do que 20mg/dia. Não existem formas depot ou injetáveis deste fármaco.

A olanzapina possui uma ação bloqueadora dopaminérgica não seletiva (em termos de sub-tipos de receptores). Bloqueia receptores D1, D2, D3 e D4, sendo bem menos potente que o haloperidol em bloquear receptores D2

(BYMASTER, 1996). Sabe-se que a olanzapina ocupa cerca de 59-63% dos receptores D2 com dose de 10mg/dia. Parece ter uma seletividade para bloqueio de receptores dopaminérgicos situados na região mesolímbica. Além disso, bloqueia também receptores serotoninérgicos, muscarínicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos. Postula-se também possuir um mecanismo de ação sobre receptores glutamatérgicos. O bloqueio serotoninérgico é mais importante do que o dopaminérgico. O bloqueio de receptores muscarínicos é de moderada potência e é menor ainda sobre os receptores alfa adrenérgicos. Devido ao perfil mais amplo de ação da olanzapina em relação aos antipsicóticos típicos (cujo antagonismo restringe-se mais ao sistema dopaminérgico, em especial D2), esta apresenta maior eficácia no controle dos sintomas negativos dos transtornos psicóticos e determina menor frequência de sintomas colaterais clássicos dos antipsicóticos (decorrentes da importante ação dopaminérgica em diferentes áreas do cérebro).

1.4 MÉTODOS DE NEUROIMAGEM

A compreensão dos mecanismos patológicos das doenças mentais avançou de forma significativa nos últimos anos, tendo a etiologia de muitas delas atribuída progressivamente a alterações cerebrais e não tanto a alterações psicossociais, como se acreditava anteriormente. De início, a grande contribuição foi da neuropatologia, com a limitação de que não era possível fazer o diagnóstico com o indivíduo vivo. Após, as técnicas de

laboratório permitiram a detecção de alterações neuropatológicas em indivíduos vivos, inicialmente em casos de paralisia cerebral progressiva. O desenvolvimento da tomografia computadorizada e sua aplicação para o estudo do crânio 25 anos atrás (JOHNSTONE et al., 1976) foi seguido de um aperfeiçoamento de técnicas de neuroimagem que incorporaram o processamento por computador à geração de informações sobre estrutura e função cerebral. Isto por sua vez contribuiu para alterar significativamente o paradigma clínico das doenças mentais, uma vez que possibilitou a visualização e comparação de estrutura e função cerebral em seres humanos vivos, simultaneamente ao registro de comportamentos e cognições em sujeitos sadios e doentes.

O leque de técnicas e instrumentos foi se ampliando nestes últimos 30 anos, permitindo melhora de definição e processamento de imagens, e de detalhamento de estruturas, circuitos e neuroreceptores específicos. Podemos dizer que, entre as diferentes técnicas desenvolvidas para o estudo do cérebro, as de neuroimagem se incluem entre aquelas que mais fornecem evidências nas pesquisas sobre estrutura (PEARLSON et al., 1989) e função cerebral normal e patológica (MAZZIOTA, 1996).

Em termos de estrutura, são utilizadas a tomografia computadorizada, hoje em sua terceira geração de equipamentos, a ressonância magnética (RM) e a angiografia por ressonância magnética. O estudo das funções fisiológico e bioquímico pode ser feito através da tomografia computadorizada por emissão de pósitron (PET), da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), da ressonância magnética funcional, que permite a medição

quantitativa de fluxo sanguíneo regional de modo semelhante ao que é feito através de PET e SPECT, da espectroscopia por ressonância magnética (ERM), da eletroencefalografia quantitativa e da magnetoencefalografia.

No entanto, persiste a noção geral de que estas técnicas ajudam pouco o trabalho clínico psiquiátrico, por não detectarem uma lesão específica ou não orientarem o uso de medicação. Neste aspecto, MAZZIOTTA (1995) lembra que, para se avaliar o valor do conhecimento atual sobre estrutura e função cerebral em pacientes com transtornos psiquiátricos, deve-se perguntar em que medida estas técnicas de neuroimagem irão contribuir tanto para o melhor entendimento da fisiopatologia quanto para a geração de novas linhas de terapia naquelas populações identificadas como portadoras de um transtorno de forma ou função.

Devido ao dogma atual de que não existem alterações macroscópicas cerebrais consistentes em transtornos mentais, a maioria das pessoas pensa que os transtornos mentais possuem origem somente funcional e não estrutural. Isto acaba sendo reforçado pelo fato de que muitas drogas reduzem ou eliminam sintomas psiquiátricos, enquanto que outras justamente os produzem quando usadas de forma inadequada. No entanto, apesar de ser difícil encontrar um argumento isolado que possa refutar completamente o pensamento da “funcionalidade pura”, também é difícil de se negar à evidência de que existem alterações estruturais e funcionais em alguns transtornos mentais definidos.

Há uma série de fatores metodológicos que dificultam a melhor identificação de tais alterações. Um deles decorre do pequeno número de

sujeitos estudados na maioria dos trabalhos. Poucos estudos se preocuparam em medir acuradamente a variabilidade morfométrica de populações normais (ABREU et al., 1995). Aqueles que estudaram a variabilidade em grupos grandes de pacientes comparados com sujeitos normais (voluntários sadios; não pacientes que tiveram exames considerados normais), encontraram diferenças em áreas cerebrais específicas em diferentes transtornos mentais, com destaque na esquizofrenia. Em termos de alterações globais, vários estudos demonstraram que pacientes com diagnóstico de esquizofrenia apresentaram uma diminuição da substância cinzenta cerebral (ZIPURSKY, 1992). Esta redução, embora afete muitas áreas corticais, aparece concentrada na área de lobo temporal (ROBERTS, 1993). Outros estudos demonstraram uma diminuição global no tamanho do crânio e do volume cerebral de pacientes esquizofrênicos (WARD, 1996). JOHNSTONE et al. (1976) observaram graus significativamente maiores de dilatação do sistema ventricular quando comparados com controles. Inúmeros estudos controlados subseqüentes replicaram tais achados originais, mostrando que pacientes com esquizofrenia apresentam importante grau de dilatação tanto do sistema ventricular cerebral (ventrículos laterais), como do terceiro ventrículo. ABREU (1995) demonstrou, em estudo caso-controle, alargamento de ventrículos laterais, terceiro ventrículo, cissura de Silvius e cisterna supra-selar no cérebro de pacientes portadores de esquizofrenia. Estudos recentes mostraram que existe uma alteração do processo de formação dos giros cerebrais, especialmente no lobo frontal (VOGELEY, 2000), e que, de modo geral, há uma diminuição de volume cerebral e aumento dos volumes ventriculares

quando pacientes com diagnóstico de esquizofrenia são comparados com controles normais (WRIGHT, 2000). ANDREASEN et al. (1986), em seu trabalho pioneiro, demonstrou diminuição significativa do volume de lobos frontais do cérebro de pacientes esquizofrênicos em relação aos controles normais. Estruturas subcorticais, tais como gânglios da base, tálamo, corpo caloso e cerebelo também se encontram alteradas em pacientes esquizofrênicos. No caso dos gânglios da base, JERNIGAN et al. (1991) mostraram aumento do núcleo caudato e lenticular, e CHAKOS et al. (1994) observaram aumento do volume do núcleo caudado com a administração de antipsicóticos típicos, mas uma diminuição desse parâmetro quando os pacientes eram tratados com antipsicóticos atípicos. Estudos de meta-análise quantitativa, ao agrupar vários estudos em uma análise única levando em consideração as diferenças de metodologia de cada estudo, também tiveram êxito semelhante em transtornos do humor (ELKIS et al., 1995).

O campo da neuroimagem está evoluindo rapidamente. Em cerca de trinta anos, a tecnologia de imagem evoluiu da radiografia simples de crânio até métodos que permitem o estudo de funcionamento cerebral in vivo (HURLEY et al., 1997). As modalidades de neuroimagem possibilitaram uma maior compreensão da fisiologia, neuroquímica e neurofarmacologia do cérebro, além de fornecerem elementos para a confirmação da base biológica dos principais distúrbios psiquiátricos (NICASTRI, 1999). A neuroimagem abrange técnicas que permitem visualizar a estrutura e o funcionamento cerebral (como fluxo sanguíneo, metabolismo, composição química e densidade de receptores cerebrais) em seres humanos vivos (TAMMINGA, 1997). É provável,

entretanto, que avanços tecnológicos futuros acabem por invalidar essa classificação (INNIS & MALISON, 1995).

Em psiquiatria, os métodos de neuroimagem servem a duas finalidades principais: a utilização clínica, na elucidação de possíveis causas não psiquiátricas de modificação do estado mental, especialmente aquelas que mimetizam sintomas psiquiátricos primários; e a utilização em pesquisa. Os avanços tecnológicos observados nas últimas décadas trouxeram as técnicas de neuroimagem para a linha de frente dos estudos de mecanismos neurobiológicos de transtornos psiquiátricos primários (NICASTRI, 1999).

Suas principais indicações clínicas atualmente são:

- a) Distúrbios cerebrovasculares - Em especial se mostra útil nos casos em que a tomografia cerebral se mostra normal e persiste a suspeita clínica de infarto cerebral;
- b) Identificação de focos epilépticos - Em especial focos em regiões profundas. Durante a descarga ocorre hiperperfusão regional, e no pós-ictal hipoperfusão;
- c) Diagnóstico diferencial das demências - Em especial diferenciar de depressão;
- d) Apesar desta última poder dar resultado alterado, o padrão é diferente - Em Alzheimer ocorre mais hipoperfusão regional temporal, e em isquemias/infarto a hipoperfusão é mais restrita;
- e) Avaliação do prejuízo cognitivo relacionado ao abuso de drogas - Em especial por uso de cocaína, mas também em cannabis, álcool e substâncias voláteis.

A formulação diagnóstica, assim como a determinação de resposta ao tratamento de transtornos psiquiátricos, apesar de apresentar avanços em termos de operacionalização de critérios e de aperfeiçoamento de exames subsidiários, continua apresentando um alto grau de subjetividade. Os avaliadores ainda necessitam identificar a doença utilizando o método observacional clínico sem o auxílio de métodos quantitativos. Assim, a atividade clínica pode apresentar ganhos em termos de entendimento de mecanismos patológicos e de planejamento do uso racional de drogas terapêuticas, se for associada à visualização *in-vivo* da função regional cerebral (possibilitada pela incorporação de computadores aos sistemas de imagem). Atualmente, as técnicas de Medicina Nuclear representam uma grande possibilidade de estudo de função cerebral total e regional, por permitir um estudo único e com razoável resolução espacial, a custos bastante inferiores aos da Ressonância Magnética Funcional, da Espectroscopia de Ressonância Magnética e da Tomografia de Emissão de Pósitron, mostrando achados similares tanto em metabolismo da glicose, como imagens de fluxo sanguíneo cerebral (DEVOUS, 1995). Decorrente desse desenvolvimento tecnológico e do amplo uso do SPECT (tomografia computadorizada com emissão de fóton único) em nosso meio, foi possível compreender melhor o funcionamento cerebral, medir o fluxo sanguíneo principalmente em lobo frontal e gânglios da base (WEINBERGER, 1993) tanto em sujeitos normais, quanto em portadores de transtornos psiquiátricos (WOOD, 1992).

Há autores (TAMMINGA, 1997) que classificam as técnicas de neuroimagem em três grupos: estrutural (TCC e RM), neuroquímica (PET,

SPECT e espectroscopia de ressonância magnética) e funcional (PET, SPECT e RMf). A imagem neuroquímica, sendo útil para avaliar a ligação de uma droga a um receptor, e, conseqüentemente, a relevância clínica disto; a quantidade e característica regional de ocupação de determinados receptores (como a diferença de receptores D2 ocupados no córtex e estriado quando paciente em uso de antipsicótico típico e atípico); e o tempo de permanência de ligação dos neurolépticos após sua descontinuação. A imagem funcional, útil para entender as conseqüências funcionais da administração de neurolépticos em diferentes regiões cerebrais e a comunicação entre as várias áreas cerebrais demonstrada pela alteração de atividade cerebral por um neuroléptico que não atua predominantemente em determinada área modificada no exame.

A possibilidade de integrar e associar as informações geradas por estes diferentes instrumentos, no mesmo paciente, pode aumentar ainda mais o conhecimento dos locais específicos e do tempo preciso de ocorrência dos eventos patológicos (MAZZIOTTA, 1996), abrindo espaço para um verdadeiro mapeamento das funções e estruturas cerebrais normais e patológicas. Torna possível, também, o estudo da influência das drogas no metabolismo cerebral, o conhecimento da organização funcional do cérebro, a testagem de hipóteses causais no entendimento dos mecanismos das doenças mentais e possibilitando o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos mais específicos para os transtornos neuropsiquiátricos (BUSATTO, 1995).

1.4.1 Método funcional

Os métodos de neuroimagem funcional têm sido úteis no estudo de padrões de atividade cerebral em diversos transtornos psiquiátricos. Além disso, outras utilidades dessa técnica são: determinação de diversas substâncias químicas presentes no cérebro, marcação de receptores de neurotransmissores específicos e estudo dos efeitos de medicamentos psicotrópicos *in vivo* (KOTRLA, 1997). Embora as imagens obtidas através de métodos funcionais também possam fornecer algumas informações sobre a anatomia cerebral, elas têm resolução inferior àquelas obtidas por meio de TC e RM, não sendo utilizadas primariamente para a obtenção de informações estruturais (INNIS & MALISON, 1995). Há várias opções para se obter imagens funcionais do cérebro. Um grupo de abordagens emprega isótopos radioativos para avaliar o metabolismo (PET), fluxo sanguíneo ou receptores de neurotransmissores cerebrais (PET e SPECT). Outro grupo de métodos utiliza a ressonância magnética para medir ativação neural (RMF) ou a concentração local de substâncias químicas (ERM), (KOTRLA, 1997).

Em nosso meio, atualmente, a forma de avaliação cerebral por imagem funcional mais barata e mais amplamente disponível é a de SPECT.

1.4.1.1 Tomografia Computadorizada por Emissão de Foton Único (SPECT)

Os radiofármacos são combinações de fármacos com mecanismos próprios de biodistribuição intra ou extracelular, servindo como agente localizador ou traçador, como radioisótopos (BRAMATI, 1997). Essa técnica tem seu nome derivado do tipo de isótopo envolvido: compostos que produzem apenas um fóton de raio gama por desintegração (KOTRLA, 1997).

Existe uma variedade muito grande de radioisótopos e radiofármacos com múltiplas combinações que podem ser utilizadas para diagnóstico clínico em medicina nuclear. Para SPECT cerebral, o radioisótopo mais utilizado é o tecnécio 99 metaestável (^{99m}Tc), devido à facilidade de sua produção, a sua meia-vida relativamente curta, isto é, cerca de 6,02 horas, e suas características de biodistribuição, quando combinados com fármacos (BRAMATI, 1997) e o ^{123}I , com meia-vida de 13 horas, que podem ser fabricados em locais distantes do centro de exames (INNIS & MALISON, 1995).

O estudo da perfusão cerebral utilizando ^{99m}Tc , combinado com fármacos específicos é uma das formas mais comuns de uso deste exame. Os fármacos mais utilizados como traçadores para SPECT cerebral são o HMPAO (hexametil propilene amina oxima) e o ECD (etil-cisteinato-dímero). O HMPAO, quando associado ao ^{99m}Tc , na forma de pertecnetato, é utilizado como um indicador da perfusão cerebral, tendo boa captação e retenção cerebral. Entre as características principais do HMPAO, destaca-se sua pequena estabilidade química para pequenas variações de pH, o que facilita estudos cerebrais

intraneuronais, pois se difunde rapidamente através da barreira hematoencefálica por mecanismo de difusão passiva. Possui também uma eficiência de cerca de 80% na primeira extração com fluxo normal. Após receber a injeção de HMPAO, marcado com ^{99m}Tc , a atividade cerebral do paciente aumenta após os primeiros dois minutos, estabilizando-se em seis minutos, concentrando-se em proporção ao fluxo sanguíneo cerebral regional. A retenção cerebral do HMPAO é bastante alta, com cerca de 84% da atividade total, corrigido o decaimento, para a primeira hora após a injeção, e cerca de 73% após 24 horas, o que determina que as imagens obtidas representam o estado do fluxo cerebral nos momentos próximos ao da injeção (e não ao da detecção da atividade radioativa pelo aparelho) (KOTRLA, 1997). Pelo fato do *input* e *output* não poderem ser dinamicamente medidos, estes marcadores não podem ser usados para gerar estimativas quantitativas do fluxo sanguíneo cerebral (CAMOZZATO, 1996). Possibilitam, no entanto, a comparação de diferentes áreas com a geração de medições entre as taxas de uma região particular de interesse e outra metabolicamente neutra (um hemisfério em relação ao outro ou uma região mais anterior em relação a uma posterior). A emissão de um único fóton pelos isótopos utilizados nesse método determina que o sistema de reconstrução das imagens seja diferente do utilizado no PET, que usa outro sistema de detectores da radioatividade (colimadores) (INNIS & MALISON, 1995). Um outro fármaco que também é muito utilizado para estudos da perfusão cerebral é o ECD (Etil-Cisteinato-Dímero), mais recente do que o HMPAO.

Trata-se de um diéster, dois grupos de éster, de um complexo neutro de tecnécio, opticamente ativo, possuindo uma boa captação em tecido cerebral e uma retenção prolongada. Este fármaco é o primeiro traçador marcado com tecnécio que, quando atravessa a barreira hemato-encefálica, reage especificamente com uma enzima. Esta enzima, que hidrolisa os dois grupos de ésteres, converte-se rapidamente em um complexo ácido hidrossolúvel e, conseqüentemente, fica retido no interior das células neuronais de uma forma prolongada (BRAMATI, 1997).

Em relação ao HMPAO, o ECD possui uma série de vantagens, como, por exemplo, maior pureza radioquímica, maior estabilidade *in vivo* e *in vitro*, maior taxa de captação cerebral, (aproximadamente 6,8%, comparado à do HMPAO que é de apenas 2,25%), excreção urinária mais rápida (cerca de 75% nas primeiras 24 horas, em relação à 12% em 24 horas do HMPAO) e uma menor dose de radiação absorvida (BRAMATI, 1997).

Enquanto vários traçadores empregados em estudos de fluxo sanguíneo se encontram disponíveis comercialmente, facilitando a disponibilidade do método para a prática clínica, há outros traçadores empregados para estudos de receptores, cuja utilização é restrita a centros de pesquisa (KOTRLA, 1997). Estes marcadores de remoção mais rápida, acoplados a equipamentos de maior capacidade de processamento, permitem também a quantificação da ligação de moléculas a locais e estruturas específicas (tipos de neuroreceptores, por exemplo), fornecendo informação clínica adicional de grande importância para o entendimento do funcionamento cerebral normal e patológico.

Os achados do SPECT demonstram que existe uma correlação entre o fluxo sanguíneo regional cerebral, no momento do exame, e a área cerebral marcada pelo contraste. As áreas de maior captação do contraste representam aquelas de maior perfusão sanguínea e, as de menor captação, o inverso. Evidências adicionais também mostram correlação de fluxo cerebral regional com metabolismo regional (áreas de hipercaptação representando áreas de hiperfunção).

Este exame foi utilizado, inicialmente, na avaliação das doenças neurológicas (diagnóstico diferencial das demências, epilepsias, doença cérebro-vascular, tumores cerebrais, conseqüências de traumatismo craniano e morte cerebral), e, nos últimos anos, tem fornecido evidência adicional de alterações cerebrais nas grandes doenças mentais (MESSA, 1995), como esquizofrenia, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de déficit de atenção, síndrome de tourette, e abuso de drogas psicoativas (FERREIRA, 2000). Sendo um exame novo, o estudo do SPECT ainda necessita trabalho adicional de validação e padronização, visando ganho de precisão e especificidade. A ausência de determinação desses parâmetros faz com que muitos médicos questionem a utilidade clínica do exame para os transtornos mentais, enquanto outros tendem a atribuir propriedades diagnósticas e prognósticas que este exame ainda não possui. Dentre os desafios necessários, destaca-se o estabelecimento do intervalo de normalidade para diferentes sexos, grupos etários, graus de educação e situação de exame (repouso ou ativação/desafio: farmacológico ou cognitivo).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Segundo o DSM-IV, os aspectos essenciais da esquizofrenia são um misto de sinais e sintomas característicos (tanto positivos quanto negativos) que estiveram presentes por um período de tempo significativo (um mês ou por tempo menor, se tratados com sucesso), com alguns sinais do transtorno persistindo por pelo menos seis meses (critérios A e C, respectivamente). Esses sinais e sintomas estão associados com acentuada disfunção social ou ocupacional (critério B). A perturbação não é melhor explicada por um transtorno esquizoafetivo ou transtorno do humor com características psicóticas nem se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral (critérios D e E). Em indivíduos com um diagnóstico prévio de transtorno autista (ou outro transtorno invasivo do desenvolvimento), o diagnóstico adicional de esquizofrenia aplica-se apenas se delírios ou alucinações proeminentes estão presentes por pelo menos um mês (critério F). Os sintomas característicos de esquizofrenia envolvem uma faixa de disfunções cognitivas e emocionais que acometem a percepção, o pensamento inferencial, a linguagem e a comunicação, o monitoramento comportamental, o afeto, a fluência e produtividade do pensamento e do discurso, a capacidade hedônica, a volição, o impulso e a atenção. Nenhum sintoma isolado é patognomônico de esquizofrenia; o diagnóstico envolve o reconhecimento de

uma constelação de sinais e sintomas associados com prejuízo no funcionamento ocupacional ou social.

Os sintomas característicos (critério A) podem ser conceitualizados como se enquadrando em duas amplas categorias — positivos e negativos. Os sintomas positivos parecem refletir um excesso ou distorção de funções normais, enquanto os sintomas negativos parecem refletir uma diminuição ou perda de funções normais. Os sintomas positivos (critérios A1-A4) incluem distorções ou exageros do pensamento inferencial (delírios), da percepção (alucinações), da linguagem e comunicação (discurso desorganizado) e do monitoramento comportamental (comportamento amplamente desorganizado ou catatônico). Esses sintomas positivos podem compreender duas dimensões distintas, que, por sua vez, podem estar relacionadas a diferentes mecanismos neurais e correlações clínicas subjacentes: a "dimensão psicótica" inclui delírios e alucinações, enquanto a "dimensão da desorganização" inclui o discurso e comportamento desorganizados. Os sintomas negativos (critério A5) incluem restrições na amplitude e intensidade da expressão emocional (embotamento do afeto), na fluência e produtividade do pensamento (alogia) e na iniciação de comportamentos dirigidos a um objetivo (avolição).

Os delírios (critério A1) são crenças errôneas, habitualmente envolvendo a interpretação falsa de percepções ou experiências. Seu conteúdo pode incluir uma variedade de temas (por exemplo: persecutórios, referenciais, somáticos, religiosos, ou grandiosos). Os delírios persecutórios são os mais comuns; neles a pessoa acredita estar sendo atormentada, seguida, enganada, espionada ou ridicularizada. Os delírios de referência também são comuns; neles a pessoa

crê que certos gestos, comentários, passagens de livros, jornais, letras de músicas ou outros indicadores ambientais são dirigidos especificamente a ela. A distinção entre um delírio e uma idéia vigorosamente mantida às vezes é difícil, e depende do grau de convicção com o qual a crença é mantida, apesar de evidências nitidamente contrárias.

Embora os delírios bizarros sejam considerados especialmente característicos da esquizofrenia, pode ser difícil avaliar o grau de "bizarria", especialmente entre diferentes culturas. Os delírios são considerados bizarros se são claramente implausíveis e incompreensíveis e não derivam de experiências comuns da vida. Um exemplo de delírio bizarro é a crença de uma pessoa de que um estranho retirou seus órgãos internos e os substituiu pelos de outra, sem deixar quaisquer cicatrizes ou ferimentos. Um exemplo de delírio não-bizarro é a falsa crença de estar sob vigilância policial. Os delírios que expressam uma perda de controle sobre a mente ou o corpo (isto é, aqueles incluídos na lista de "sintomas de primeira ordem" de Schneider) geralmente são considerados bizarros; eles incluem a crença da pessoa de que seus pensamentos foram retirados por alguma força externa ("extração de pensamentos"), que pensamentos estranhos foram colocados em sua mente ("inserção de pensamentos") ou que seu corpo ou ações estão sendo manipulados por alguma força externa ("delírios de controle"). Se os delírios são considerados bizarros, este sintoma isolado já basta para satisfazer o critério A para esquizofrenia.

As alucinações (critério A2) podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial (por exemplo: auditivas, visuais, olfativas, gustativas e táteis), mas as

alucinações auditivas são, de longe, as mais comuns e características da esquizofrenia, sendo geralmente experimentadas como vozes conhecidas ou estranhas, que são percebidas como distintas dos pensamentos da própria pessoa. O conteúdo pode ser bastante variável, embora as vozes pejorativas ou ameaçadoras sejam especialmente comuns. Certos tipos de alucinações auditivas (duas ou mais vozes conversando entre si ou comentando os pensamentos ou o comportamento da pessoa) têm sido considerados particularmente característicos da esquizofrenia e foram incluídos na lista de sintomas de primeira ordem de Schneider. Se esses tipos de alucinações estão presentes, então basta apenas este sintoma isolado para satisfazer o critério A. As alucinações devem ocorrer no contexto de um sensorio claro; aquelas que ocorrem enquanto o indivíduo adormece (hipnagógicas) ou desperta (hipnopômicas) são consideradas parte da faixa de experiências normais. Experiências isoladas de ouvir o próprio nome sendo chamado ou experiências que não possuem a qualidade de uma percepção externa (por ex., zumbidos na própria cabeça) também não são consideradas alucinações características da esquizofrenia. As alucinações podem ser também um componente normal de uma experiência religiosa, em certos contextos culturais.

A desorganização do pensamento "transtorno do pensamento formal", "afrouxamento de associações" é defendida por alguns autores, BLEULER, em particular, como o aspecto mais importante da esquizofrenia. Em vista da dificuldade inerente ao desenvolvimento de uma definição objetiva de "transtorno do pensamento", e uma vez que em um contexto clínico as inferências sobre o pensamento estão baseadas primariamente no discurso do

indivíduo, o conceito de discurso desorganizado (critério A3) foi salientado na definição de Esquizofrenia usada neste manual. O discurso dos indivíduos com esquizofrenia pode ser desorganizado de variadas maneiras. A pessoa pode "sair dos trilhos", saltando de um assunto para outro ("descarrilamento" ou "associações frouxas"); as respostas podem estar obliquamente relacionadas ou não ter relação alguma com as perguntas ("tangencialidade"); raramente, o discurso pode estar desorganizado de forma tão severa, que é praticamente incompreensível e se assemelha à afasia receptiva em sua desorganização lingüística ("incoerência", "salada de palavras"). Uma vez que um discurso ligeiramente desorganizado é comum e inespecífico, o sintoma deve ser suficientemente severo para prejudicar substancialmente a comunicação efetiva. Um pensamento ou discurso desorganizado em um nível menos severo pode ocorrer durante o pródromo e períodos residuais da esquizofrenia (ver critério C).

Um comportamento amplamente desorganizado (critério A4) pode manifestar-se de variadas maneiras, indo desde o comportamento tolo e pueril até a agitação imprevisível. Podem ser notados problemas em qualquer forma de comportamento dirigido a um objetivo, acarretando dificuldades no desempenho de atividades da vida diária, tais como organizar as refeições ou manter a higiene. A pessoa pode parecer mostrar-se acentuadamente desleixada, vestir-se de modo incomum (por exemplo: usar casacos sobrepostos, cachecóis e luvas em um dia quente), pode exibir um comportamento sexual nitidamente inadequado (por exemplo: masturbar-se em público) ou uma agitação imprevisível e sem um desencadeante (por exemplo:

gritar ou praguejar). O profissional deve ter o cuidado de não aplicar este critério de um modo demasiadamente amplo. O comportamento muito desorganizado deve ser diferenciado de um comportamento meramente desprovido de objetivos e do comportamento organizado motivado por crenças delirantes. Similarmente, alguns casos de comportamento inquieto, irado ou agitado não devem ser considerados evidência de esquizofrenia, especialmente se a motivação for compreensível.

Os comportamentos motores catatônicos (critério A4) incluem uma diminuição acentuada na reatividade ao ambiente, às vezes alcançando um grau extremo de completa falta de consciência (estupor catatônico), manutenção de uma postura rígida e resistência aos esforços de mobilização (rigidez catatônica), resistência ativa a instruções ou tentativas de mobilização (negativismo catatônico), adoção de posturas inadequadas ou bizarras (postura catatônica), ou excessiva atividade motora sem propósito e não estimulada (excitação catatônica). Embora a catatonia tenha sido historicamente associada à esquizofrenia, o clínico não deve esquecer que os sintomas catatônicos são inespecíficos e podem ocorrer em outros transtornos mentais (transtornos do humor com características catatônicas), em condições médicas gerais (transtorno catatônico devido a uma condição médica geral) e transtornos do movimento induzidos por medicamentos (parkinsonismo induzido por neurolépticos).

Os sintomas negativos da esquizofrenia (critério A5) respondem por um grau substancial da morbidade associada ao transtorno. Três sintomas negativos — afeto embotado, alogia e avolição — estão incluídos na definição

da esquizofrenia; outros sintomas negativos (por exemplo: anedonia) são relacionados a seguir na seção "características e transtornos associados". O embotamento afetivo é especialmente comum e se caracteriza pelo fato de o rosto da pessoa mostrar-se imóvel e irresponsivo, com pouco contato visual e linguagem corporal reduzida. Embora uma pessoa com afeto embotado possa ocasionalmente sorrir e demonstrar algum calor humano, sua faixa de expressão emocional está claramente diminuída na maior parte do tempo. Pode ser útil observar a interação do indivíduo com outros, para determinar se o embotamento afetivo é suficientemente persistente para satisfazer o critério. A alogia (pobreza do discurso) é manifestada por respostas breves, lacônicas e vazias. O indivíduo com alogia parece ter uma diminuição dos pensamentos, refletida em uma redução da fluência e produtividade do discurso. A alogia deve ser diferenciada da recusa a falar, um discernimento clínico que pode exigir uma observação prolongada em uma variedade de situações. A avolição caracteriza-se por incapacidade de iniciar e persistir em atividades dirigidas a um objetivo. A pessoa pode ficar sentada por longos períodos de tempo e demonstrar pouco interesse em participar de atividades profissionais ou sociais.

Embora freqüentemente presentes na esquizofrenia, os sintomas negativos são difíceis de avaliar porque ocorrem em uma linha contínua com a normalidade, são inespecíficos e podem decorrer de uma variedade de outros fatores (por exemplo: em consequência de sintomas positivos, efeitos colaterais de medicamentos, transtorno do humor, subestimulação ambiental ou desmoralização). O isolamento social ou a pobreza do discurso podem ter

uma compreensão melhor do que como sintomas negativos, se ocorrerem como consequência de um sintoma positivo (por exemplo: um delírio paranóide ou uma alucinação proeminente). Por exemplo, o comportamento de um indivíduo que apresenta a crença delirante de estar em perigo se deixar seu quarto ou falar com qualquer pessoa pode imitar a alogia ou avolição. Os medicamentos neurolépticos freqüentemente produzem efeitos colaterais extrapiramidais que se assemelham muito ao embotamento afetivo ou à avolição. A distinção entre os verdadeiros sintomas negativos e os efeitos colaterais de medicamentos depende de um discernimento clínico envolvendo a gravidade dos sintomas negativos, a natureza e tipo de medicamento neuroléptico, os efeitos de um ajuste da dosagem e os efeitos de medicamentos anticolinérgicos. A difícil distinção entre sintomas negativos e sintomas depressivos pode ser assessorada pela presença de outros sintomas concomitantes e pelo fato de que os indivíduos com sintomas depressivos tipicamente experimentam um efeito doloroso intenso, enquanto aqueles com Esquizofrenia têm uma diminuição ou ausência total de afeto. Finalmente, a subestimulação ambiental crônica ou a desmoralização podem resultar no aprendizado da apatia e avolição. Ao estabelecer a presença de sintomas negativos, talvez o melhor teste seja sua persistência por um período considerável de tempo, apesar dos esforços dirigidos para a resolução de cada uma das causas potenciais antes descritas. Foi sugerido que os sintomas negativos persistentes sejam chamados de sintomas "deficitários".

O critério A para esquizofrenia exige que pelo menos dois dos cinco itens estejam presentes concomitantemente por grande parte de pelo menos um

mês. Entretanto, se os delírios são bizarros ou se as alucinações envolvem "vozes comentando" ou "vozes conversando", então basta a presença de apenas um item. A presença desta constelação relativamente severa de sinais e sintomas é chamada de "fase ativa". Nas situações em que os sintomas da fase ativa apresentam remissão dentro de um mês em resposta ao tratamento, o critério A ainda pode ser considerado como satisfeito, caso o clínico considere que os sintomas teriam persistido por um mês na ausência de um tratamento efetivo. Em crianças, a determinação dos sintomas característicos precisa considerar devidamente a presença de outros transtornos ou dificuldades do desenvolvimento. Por exemplo, o discurso desorganizado em uma criança com um transtorno da comunicação não deve contar para um diagnóstico de esquizofrenia, a menos que o grau de desorganização seja significativamente maior do que o esperado com base apenas no transtorno da comunicação.

A esquizofrenia envolve disfunção em uma ou mais áreas importantes do funcionamento (por exemplo: relações interpessoais, trabalho, educação ou higiene - critério B). Tipicamente, o funcionamento está claramente abaixo daquele que havia sido atingido antes do aparecimento dos sintomas. Se a perturbação começa na infância ou adolescência, entretanto, pode haver um fracasso em conquistar o que seria esperado do indivíduo, ao invés de uma deterioração no funcionamento. A comparação entre o indivíduo e seus irmãos não-afetados pode ser útil para esta determinação. O progresso educacional freqüentemente está perturbado, podendo o indivíduo ser incapaz de terminar a escolarização. Muitos indivíduos são incapazes de manter um trabalho por

períodos prolongados de tempo e estão empregados em um nível inferior ao de seus pais ("mudança descendente"). A maioria (60-70%) dos indivíduos com esquizofrenia não se casa, e a maior parte mantém contatos sociais relativamente limitados. A disfunção persiste por um período substancial durante o curso do transtorno e não parece ser o resultado direto de qualquer aspecto isolado. Por exemplo, se uma mulher pede demissão de seu emprego em razão de um delírio bem delimitado de que seu chefe está tentando matá-la, isto, apenas, não é evidência suficiente para este critério, a menos que haja um padrão mais abrangente de dificuldades (geralmente em múltiplos domínios do funcionamento).

Alguns sinais da perturbação devem persistir por um período contínuo de pelo menos seis meses (critério C). Durante este período, deve haver pelo menos um mês de sintomas (ou menos de um mês, se os sintomas são tratados com sucesso) que satisfazem o critério A para esquizofrenia (fase ativa). Sintomas prodrômicos freqüentemente estão presentes antes da fase ativa, e os sintomas residuais podem segui-la. Alguns sintomas prodrômicos e residuais são formas relativamente leves ou subliminares dos sintomas positivos especificados no critério A. Os indivíduos podem expressar uma variedade de crenças incomuns ou estranhas que não possuem proporções delirantes (por exemplo: idéias de referência ou pensamento mágico); eles podem ter experiências perceptuais incomuns (por exemplo: sentir a presença de uma pessoa ou força invisível na ausência de alucinações constituídas); seu discurso pode ser geralmente compreensível porém, digressivo, vago ou demasiadamente abstrato ou concreto; seu comportamento pode ser peculiar,

mas não amplamente desorganizado (por exemplo: resmungar para si mesmo, colecionar objetos estranhos e visivelmente sem valor). Além desses sintomas positivos, os sintomas negativos são particularmente comuns nas fases prodrômica e residual e podem em geral ser bastante severos. Os indivíduos que eram socialmente ativos podem tornar-se retraídos, perder o interesse em atividades com as quais anteriormente sentiam prazer, tornar-se menos falantes e curiosos, e passar a maior parte de seu tempo na cama. Esses sintomas negativos com frequência são o primeiro sinal, para a família, de que algo está errado; os membros da família podem, por fim, relatar a sensação de que o indivíduo estava "indo embora aos pouquinhos".

2.2 SPECT EM ESQUIZOFRENIA

Desde o estudo clássico de INGVAR e FRANZEN, em 1974, a maioria dos estudos com fluxo sanguíneo cerebral regional (regional Cerebral Blood Flow - rCBF) em pacientes esquizofrênicos revelaram uma redução da atividade em córtex frontal. O principal achado no SPECT destes pacientes é a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral nos lobos frontais (ANDREASEN, 1992). Entretanto, em outros estudos, da própria ANDREASEN (1992), de CATAFAU (1994) e SCHEPPARD (1983), foi observada ausência de diferença ou aumento da atividade frontal, bem como hiper e hipofrontalidade (SABRI, 1997).

Outros achados incluem alterações de perfusão (e metabolismo) dos gânglios basais e lobos temporais, tanto para hipo como para hiperperfusão, aumento ou diminuição de metabolismo. RUSSEL et al. (1997) examinando a perfusão sanguínea em lobo temporal através de SPECT, para estabelecer se havia assimetria, encontrou que lobos temporais esquerdos de pacientes com esquizofrenia são significativamente hipoperfundidos, quando comparados a controles. A lateralização anormal dos lobos temporais pode ter importância na identificação de processos fisiopatológicos na esquizofrenia. No entanto, em alguns casos, não se observa nenhuma alteração nos exames em repouso, o que levou ao desenvolvimento de estudos em situação de desafio. Acredita-se que esta variabilidade provavelmente seja resultado da variação do estado mental do paciente esquizofrênico (FRITH, 1995). LIDDLE et al., 1992, estudaram a relação entre estado mental e fluxo sanguíneo regional cerebral em exames em repouso de pacientes esquizofrênicos crônicos e encontraram que baixa atividade em córtex pré-frontal dorso-lateral (CPF DL) estava associada a empobrecimento psicomotor. A diminuição da atividade em CPF DL é um achado comum no exame de pacientes com diagnóstico de depressão maior e tem associação importante com a presença de sintoma como empobrecimento do discurso, independentemente do diagnóstico que recebem (esquizofrenia ou depressão).

WEINBERGER et al. (1986) e BUCHSBAUM et al. (1987) em estudos de tarefa cognitiva com aplicação do teste de Winsconsin e ANDREASEN et al. (1992) com o teste tower of London, evidenciaram que os esquizofrênicos não apresentavam a capacidade de aumentar o fluxo regional frontal durante a

tarefa cognitiva, comparados com os controles normais (ROBERTS, 1993). Esta diferença na ativação cerebral se manteve robusta, mesmo em outros exames que controlaram o efeito de motivação. A pequena diferença em repouso e o aumento desta sob desafio cognitivo nos esquizofrênicos reforçam a necessidade de desenvolvimento e padronização de diferentes condições e paradigmas de coleta de dados adequados a cada patologia a ser investigada. No caso, a situação de desafio se mostrou adequada para a esquizofrenia e não para outros transtornos psiquiátricos. BUSATTO (1994) demonstrou que, em testes com desafio, há aumento do fluxo sanguíneo cerebral no córtex temporal medial esquerdo, frontal inferior esquerdo, cíngulo direito e cerebelo em indivíduos normais. Apesar da piora da performance do teste de desafio, o grau de medida de ativação temporal medial em esquizofrênicos não é significativamente diferente do encontrado no grupo controle.

Há uma tentativa de correlação entre anomalias cerebrais estruturais e apresentação clínica, porém com resultados contraditórios na literatura. As relações mais consistentes se encontram entre anomalias estruturais e prejuízo cognitivo (NASRALLAH, 1982). Nos exames de ressonância magnética, foi observada associação entre alteração de lobo temporal e gravidade dos sintomas psicóticos (BARTA, 1990) e de desorganização do pensamento (SHENTON, 1992).

Grupos sintomatológicos, como pobreza psicomotora, foram observados associados à diminuição de substância cinzenta pré-frontal, e alterações do lobo temporal foram associadas à síndrome de desorganização - distúrbios do pensamento e inadequação afetiva (CHUA, 1997). Diversas alterações

neuropsicológicas, como perda da capacidade de abstração, diminuição do quociente de inteligência e diminuição da capacidade de execução, têm sido associadas a anormalidades cerebrais, particularmente à dilatação ventricular e às alterações anatômicas do lobo frontal (LIDDLE, 1991).

A tentativa de correlação de sintomas clínicos abrange também alterações funcionais. GORDON et al. (1994) investigaram a relação entre escores regionais de SPECT e escores das escalas de sintomas positivos e negativos em esquizofrenia. Encontraram associação entre escores aumentados para sintomatologia positiva e redução da atividade em lobo temporal e constataram que a presença de alucinações auditivas recentes está correlacionada com diminuição de atividade em lobo temporal esquerdo e com predomínio de atividade em lobo temporal direito. SILBERWEIG et al. (1995) relacionaram a presença de sintomas positivos com hiperatividade em circuitos envolvendo áreas têmporo-límbicas, córtex pré-frontal e gânglios da base. Já SCHRODER (1996), aponta maior freqüência de hipofrontalidade em pacientes com sintomas negativos intensos. Enquanto é claro que medicações antipsicóticas típicas e atípicas são efetivas na redução da severidade dos sintomas e exacerbações psicóticas, a compreensão dos mecanismos destes efeitos continua limitada. Inúmeros trabalhos examinam a relação entre o uso de medicação antipsicótica e metabolismo cerebral em pacientes esquizofrênicos (MILLER, 1997). A medicação foi associada ao aumento no índice de perfusão em região temporal esquerda, se comparada com este índice em pacientes sem uso de medicação, o que sugere que a medicação reverte a disfunção de base de pacientes com presença de sintomas positivos.

SABRI et al. (1997) confirmaram tais resultados em um estudo com 24 pacientes esquizofrênicos livres de medicação. Tanto padrões de hiper como hipoperfusão foram encontrados durante a fase aguda da doença. Avaliando por grupo de sintomas, transtorno do pensamento e grandiosidade estavam correlacionados com aumento de fluxo sanguíneo cerebral regional bifrontal e bitemporal; delírios, alucinações e desconfiança estavam fortemente relacionados com diminuição de fluxo em cíngulo, regiões talâmica esquerda, frontal esquerda e temporal esquerda; e idéias estereotipadas, como sintomas negativos correlacionadas negativamente com fluxo sanguíneo cerebral em regiões frontal esquerda, cíngulo, temporal esquerda e parietal esquerda. Após o tratamento neuroléptico e conseqüente redução dos sintomas positivos, apenas os sintomas negativos correlacionaram-se com hipoperfusão bifrontal, bitemporal, cíngulo, gânglios da base e talâmica. Pode existir também associação de alterações de perfusão com adaptação pré-mórbida pobre, presença de sintomas negativos, resposta pobre ao tratamento e sensibilidade aumentada a efeitos colaterais extrapiramidais. De qualquer maneira, a maior parte dos estudos sugere relação entre déficit de função de córtex pré-frontal e esquizofrenia (GUR, 1991), sendo que alguns estudos de imagem funcional e cognição, em pacientes esquizofrênicos, mostraram não só o fluxo ou atividade metabólica reduzida (ANDREASEN, 1992), como também o uso de um padrão diferente de circuitos que parece indicar diminuição da capacidade de conceituação e execução das atividades cognitivas (REBA, 1993).

LIDDLE et al. (1992) em abrangente estudo, demonstraram que diferentes grupos de sintomas em esquizofrenia estão relacionados a padrões

específicos de atividade cerebral subjacente. Estudo realizado por PILOWSKY et al. (1994) com pacientes esquizofrênicos não medicados demonstrou alterações na distribuição e densidade de receptores D2 estriatais.

As descobertas conflitantes podem ser devidas a variações metodológicas na definição anatômica das estruturas dos gânglios da base, utilização de diferentes períodos de eliminação da medicação ou variações nos padrões de sintomas predominantes das amostras estudadas (BUCHSBAUM, 1992). Os achados de estudos prévios são variáveis, porém MILLER et al. (1997) sugerem que o aumento do metabolismo dos gânglios da base, durante o uso de medicação antipsicótica e sem medicação, típica ou atípica, talvez seja o mais consistente, possivelmente pelo bloqueio de D2 nesta região, produzindo “up-regulation” permanente. JERNIGAN et al. (1991) foram os primeiros a descrever o aumento de tamanho de estruturas dos gânglios da base em pacientes cronicamente tratados com medicação antipsicótica. CHAKOS et al. (1994) sugeriram que o aumento do gânglios da base poderia ser dose-relacionado com antipsicóticos.

Estudos de fluxo sanguíneo regional cerebral foram extensamente realizados após o uso de haloperidol. NILSSON et al. (1977) observaram uma redução generalizada da perfusão cortical, especialmente em regiões têmporo-frontais, após o tratamento com haloperidol. Já MATSUDA et al. (1991) encontraram uma diminuição da hipofrontalidade e supressão da hiperatividade no lobo têmporo-occipito-parietal do hemisfério dominante em pacientes esquizofrênicos, após a administração de haloperidol. HIRSCHOWITZ et al. (1997) em estudo com baixas doses de haloperidol, demonstraram que a

eficácia terapêutica está associada com a diminuição dos níveis de ocupação de receptores D2.

Existem estudos com outras drogas antipsicóticas consideradas atípicas em que foram encontradas alterações de perfusão cerebral quando correlacionadas com sintomatologia psiquiátrica (BERMAN, 1996). Por exemplo, ocorre melhora nos sintomas positivos, correlacionada com mudança na perfusão frontal e temporal, além de redução na captação do contraste de forma global. Isto leva a crer que sintomas positivos podem estar associados com aumento difuso da atividade cortical (GERAUD, 1987).

PILOWSKY (1992) encontrou uma diminuição do bloqueio de receptores D2 em estudo de SPECT com clozapina, o primeiro antipsicótico atípico. Em 1996, KAPPUR e REMINGTON descreveram que a taxa de bloqueio 5HT₂/D2 parece ser crucial para o perfil clínico dos antipsicóticos atípicos e reiteraram que a ausência de extra-piramidalismo seja, possivelmente, secundária ao antagonismo 5HT_{2a}; ou seja, o bloqueio 5HT_{2a} confere, aparentemente, uma proteção para efeitos extra-piramidais, o que já havia sido visto por MELTZER (1989) e KERWIN (1994). SCHERER, em 1994 e SCHLÖSSER, em 1997, associando nível plasmático dos neurolépticos, típicos ou atípicos, ocupação de receptores D2 e o aparecimento de sintomas extra-piramidais, mostraram que estes sintomas são quantitativamente relacionados com a ocupação de receptores D2 estriatais, o que faz com que antipsicóticos atípicos tenham baixa incidência destes sintomas.

Para esta medida, basearam-se no índice de ocupação de receptores D2, que é estimado pelo cálculo da razão da perfusão de gânglios da base e

estriado sobre o córtex pré-frontal após a injeção do contraste 123I. A ocupação dos receptores pelas drogas antipsicóticas diminui a quantidade de receptores disponíveis para a ligação específica do traçador 123I e indica a medida semi-quantitativa da densidade do receptor no núcleo estriado (região que contém a maior densidade de receptores D2 no cérebro (DAWSON, 1985). A partir disto, PILOWSKY et al. (1997) demonstraram a variação quanto ao índice de ocupação dos receptores D2 dos antipsicóticos atípicos, comparando o índice de ocupação D2 dos diferentes antipsicóticos. A clozapina e a olanzapina têm índices de ocupação D2 significativamente maiores, quando comparados com antipsicóticos típicos, risperidona e sertindole, assim como remoxipride (BUSATTO, 1995).

Assim, as técnicas de imagem neuroquímica têm sido úteis para o entendimento do mecanismo de ação dos antipsicóticos. Sabe-se, por exemplo, através estudos com PET e SPECT, que o bloqueio dopaminérgico D2 de até cerca de 70% é suficiente para pacientes que responderão ao tratamento neuroléptico convencional, enquanto níveis acima deste limiar levam ao surgimento desnecessário de sintomas extra-piramidais (BUSATTO, 2000). Também é sabido que pacientes esquizofrênicos refratários que respondem ao uso de clozapina, apresentam bloqueio de receptores D2 apenas moderado, indicando que outros mecanismos de ação, além do dopaminérgico, são importantes para a sua eficácia (BIGLIANI, 1999).

Outros autores realizaram estudos com PET (NYBERG, 1996) e com SPECT (TRAVIS, 1998) que mostraram que pacientes esquizofrênicos tratados com clozapina e risperidona apresentavam altas taxas de ocupação de

receptores 5HT2 corticais. Porém, não encontraram relação entre resposta ao tratamento e ocupação de receptores 5HT2 em alguma região cortical em especial. Em estudo de SPECT com olanzapina, TRAVIS et al. (1998) constataram que a razão da atividade em área frontal e atividade cerebelar (área com pouco ou nenhum receptor 5HT2a) foi menor que a encontrada em voluntários normais, sugerindo alto grau de bloqueio 5HT2a cortical com esta medicação.

Observou-se que os efeitos metabólicos induzidos pelos antipsicóticos também se estenderam dos gânglios da base para as áreas corticais e talâmicas. Estas descobertas apoiam a noção de que os sintomas de esquizofrenia estão relacionados ao distúrbio no funcionamento dos circuitos cortico-estriado-tálamo-corticais no cérebro (BUSATTO, 1998).

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia é uma doença mental crônica, altamente incapacitante, que atinge aproximadamente 1% da população. Caracteriza-se por um quadro psicótico grave e deterioração do funcionamento cognitivo. O tratamento farmacológico desta patologia é fundamental para o alívio da sintomatologia e melhora da qualidade de vida. A compreensão da doença mudou de forma significativa nos últimos anos, tendo sua etiologia atribuída a alterações cerebrais e não mais a situações psicossociais como se acreditava anteriormente. Com o desenvolvimento da neuroimagem como alternativa de estudo cerebral, em seres humanos vivos, surgiram evidências de alterações estruturais (JERNIGAN, 1991) e funcionais nesta patologia (MESSA, 1995).

O principal achado de SPECT em esquizofrenia, encontrado em estudo de autores como WEINBERGER (1986) e BUCHSBAUM (1996), é a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral nos lobos frontais destes pacientes. Além da hipofrontalidade, outros achados incluem alterações de perfusão de gânglios basais e de lobos temporais tanto para hipo como hiperperfusão. No entanto, em alguns casos, não se observa nenhuma alteração nos exames de repouso, o que levou ao desenvolvimento de estudos em situação de desafio com testes cognitivos e drogas. Estudos de desafio com testes cognitivos evidenciaram

que os esquizofrênicos não apresentam capacidade de aumentar fluxo regional frontal durante a tarefa cognitiva comparado com sujeitos normais (ANDREASEN, 1990-92).

O tratamento farmacológico de pacientes esquizofrênicos também pode ser considerado desafio. De acordo com o tipo de medicamento usado, diferente será a repercussão, em termos de perfusão cerebral e sintomatologia clínica.

Devido a ausência de padrão específico de alteração perfusional nas diversas patologias, persiste a noção geral de que essas técnicas ajudam pouco no trabalho clínico. Todavia, a neuroimagem pode contribuir tanto para melhorar o entendimento da fisiopatologia ou etiologia como para correlacionar a sintomatologia e ação das drogas com a área cerebral envolvida (GORDON, 1994). Pode, assim, fornecer subsídios para o aperfeiçoamento de critérios de seleção de sujeitos para diferentes tipos de tratamentos farmacológicos.

Em estudo piloto, foram realizados exames de avaliação de perfusão cerebral em repouso e em desafio cognitivo através de caça-palavras em 30 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. Destes, 8 exames apresentaram alterações na perfusão (26,6%), principalmente em lobos frontal e temporal. Tais resultados nos mostram um exame sensível, porém pouco específico, exigindo um estudo com desafio farmacológico.

Assim, na tentativa de melhor entendermos o mecanismo de ação antipsicótica de duas diferentes categorias de drogas, realizamos este estudo.

3.2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- a) definir a variação de perfusão cerebral em diferentes áreas cerebrais após o uso agudo de olanzapina em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia;
- b) definir a mudança de perfusão cerebral, comparando o uso de olanzapina e haloperidol em diferentes áreas cerebrais em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia;
- c) comparar os padrões de fluxo sanguíneo cerebral de uma amostra de pacientes esquizofrênicos em uso de dose maciça de antipsicótico atípico (olanzapina) com um grupo de pacientes esquizofrênicos em uso de dose maciça de antipsicótico típico (haloperidol) por meio de exames de SPECT;
- d) descrever a psicopatologia observada na amostra de pacientes, com a utilização de instrumentos padronizados.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ABREU, P. **Estudo de fatores de risco para esquizofrenia**. Tese de Doutorado em Clínica Médica - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica - Faculdade de Medicina - UFRGS, 1995.
- 2) ABREU, P. et al. Estudo caso-controle de alterações tomográficas em esquizofrenia. **Rev Psiquiatria RS**, 17(2):112-120, 1995.
- 3) ABREU, P. et al. Fardo do paciente psiquiátrico crônico na família. **Revista da ABP-APAL**, 13(2):49-52, 1991.
- 4) ABREU, P. et al. Avaliação do funcionamento cerebral em transtornos mentais. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, 1996.
- 5) AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4^a ed. Washington, D.C., 1994.
- 6) ANDREASEN, N. et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the tower of London. **Arch Gen Psychiatry**, 49:943-958, 1992.
- 7) ANDREASEN, N. et al. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, 47:615-621, 1990.
- 8) ANDREASEN, N. et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. **Arch Gen Psychiatry**, 43:136-145, 1986.
- 9) ANDREASEN, N. et al. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning: effects of gender, age and stage of illness. **Arch Gen Psychiatry**, 47:1008-1015, 1990.

- 10) ANDREASEN, N. C. et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. **Lancet**, 349:1730-1734, 1997.
- 11) BARTA, P. et al. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. **Am J Psychiatry**, 147:1457-1462, 1990.
- 12) BERMAN, I. et al. Regional Cerebral Blood Flow Changes associated with Risperidone treatment in elderly Schizophrenia patients: a pilot study. **Psychopharmacology**, 32(1):95-100, 1996.
- 13) BIGLIANI, V, PILOWSKY, L. S. The in vivo neurochemistry of schizophrenia. **Br J Psychiatry**, 74[Supl 38]:23-33, 1999.
- 14) BONNE, O. et al. SPECT imaging in Psychiatry: a review. **General Hospital Psychiatry**, 14:296-306, 1992.
- 15) BRAMATI, I. E. Elaboração e implementação de um programa semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens em SPECT. Trabalho de Conclusão do Bacharelado em Física, ênfase em Física Médica - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.
- 16) BRAMATI, I. et al. Determinação de parâmetros otimizados de filtragem de imagens cerebrais para SPECT. Publicado nos Anais do Simpósio Internacional – O Futuro da Neuropsiquiatria, São Paulo-SP, 1998-B.
- 17) BRAMATI, I. et al. Implementação de um programa semi-automático de quantificação de imagens perfusionais cerebrais em SPECT. Publicado nos Anais do Simpósio Internacional – O Futuro da Neuropsiquiatria, São Paulo-SP, 1998-C.
- 18) BRAMATI, I. et al. Implementação de um programa semi-automático para aquisição, reconstrução e processamento de imagens perfusionais cerebrais em SPECT. Publicado nos Anais do Simpósio Internacional – O Futuro da Neuropsiquiatria, São Paulo-SP, 1998-A.
- 19) BUCHSBAUM, M. et al. Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: differences

- between normal controls and schizophrenic patients. **Biol Psychiatry**, 22:479-494, 1987.
- 20) BUCHSBAUM, M. et al. Fronto-striatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. **Arch Gen Psychiatry**, 49:935-942, 1992.
- 21) BUCHSBAUM, M. et al. Functional and anatomical brain imaging: impact on schizophrenia research. **Arch Gen Psych**, 1988.
- 22) BUCHSBAUM, M. et al. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. **Am J Psychiatry**, 153(2):191-199, 1996.
- 23) BUSATTO, G. A anatomia estrutural e funcional da esquizofrenia: achados de neuropatologia e neuroimagem. **Rev Bras Psiq** 2000; 22 (supl 1): 9-11.
- 24) BUSATTO, G. et al. Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride-an ¹²³I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. **Psychopharmacology**, 117:55-61, 1995.
- 25) BUSATTO, G. et al. Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia during verbal memory activation: a ^{99m}Tc-HMPAO single photon emission tomography (SPET) study. **Psychol Med**, 24:463-472, 1994.
- 26) BUSATTO, G.; KERWIN, R. Esquizofrenia, psicose e os gânglios da base. In: MIGUEL, E. C.; RAUCH, S. L.; LECKMAN, J. F. Neuropsiquiatria dos gânglios da base. **The Psychiatric Clinics of North America**. 2^a ed. (traduzida), São Paulo-SP, p. 279-295, 1998.
- 27) BUSATTO, G.; PILOWSKY, L. Neuroreceptor mapping with in-vivo imaging techniques: principles and applications. **Br J Hospital Medicine**, 53(7):309-313, 1995.
- 28) BYMASTER, F. P. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. **Neuropsychopharmacology**, 14:87-96, 1996.

- 29) CAMOZZATO, A. et al. Exames complementares na avaliação e diagnóstico de esquizofrenia. **Rev Psiquiatria RS**, 18:136-145, 1996.
- 30) CATAFAU, A. et al. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium ⁹⁹-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. **J of Nuclear Medicine**, 35(6):935-941, 1994.
- 31) CHAKOS, M. et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. **Am J Psychiatry**, 151(10):1430-1436, 1994.
- 32) CHUA, S. E. et al. Gray matter of syndromes in schizophrenia. A semi-automated analysis of structural magnetic resonance images. **Br J Psychiatry** 170:406-10, 1997.
- 33) DAWSON, T. M. et al. Quantitative autoradiographic demonstration of high and low affinity agonist binding of D2 dopamine receptors. **Clin Res**, 33:69A, 1985.
- 34) DEVOUS, M. SPECT functional brain imaging. **American Society of Neuroimaging**, 5[Suppl.1]:2-13, 1995.
- 35) ELKIS, H. et al. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal proeminence in mood disorders: comparisons with controls or patients with schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, 52:735-746, 1995.
- 36) ELKIS, H. Alterações estruturais cerebrais em exames de imagem na esquizofrenia. **SNC em Debate**, 1(1):13-17, 2000.

- 37) FERREIRA, P. Estudo do efeito agudo de desafio farmacológico com dipiridamol sobre a perfusão regional cerebral por SPECT em pacientes com uso crônico de cocaína e outras drogas. Dissertação de Mestrado em Neurociências – Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica -

Faculdade de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000.

- 38) FRITH, C. Functional imaging and cognitive abnormalities. **Lancet**, 346:615-620, 1995.
- 39) GERAUD, G. et al. Regional distribution of cerebral blood flow in schizophrenia. **J Cereb Blood Flow Metab**, 5[Suppl.1]:183-184, 1985.
- 40) GERAUD, G. et al. Reversibility of hemodynamic hypofrontality in schizophrenia. **J Cereb Blood Flow Metab**, 7:9-12, 1987.
- 41) GORDON, E. et al. Single Photon Emission Computed tomography (SPECT) measures of brain function in schizophrenia. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, 28:446-452, 1994.
- 42) GUNBY, P. Epidemiology indicates a disorder that assaults much of "humanness" in prime of life. **JAMA**, 264(19):248, 1990.
- 43) GUR, R. et al. Magnetic resonance imaging in schizophrenia: I: Volumetric analysis of brain and cerebral fluid. **Arch Gen Psychiatry**, 48:407-412, 1991.
- 44) HIRSCHOWITZ, J. et al. SPECT studies of D2 occupancy in low-dose haloperidol treatment. **Am J Psychiatry**, 154:715-716, 1997.
- 45) HURLEY, R. A. et al. Clinical imaging in neuropsychiatry. In: YUDOFKY, S. C.; HALES, R. E. (Ed.) *The American Psychiatry Press Textbook of Psychiatry*. Washington, D.C.: American Psychiatry Press, p.205-237, 1997.
- 46) INGVAR, D. et al. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand**, 50:425-462, 1974.
- 47) INNIS, R. B.; MALISON, R. T. Principles of neuroimaging. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 6^a ed. Baltimore, Williams & Wilkins, p.89-103, 1995.

- 48) JERNIGAN, T. L. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, 48(10):881-90, 1991.
- 49) JOHNSTONE, E. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. **Lancet**, 2:924-926, 1976.
- 50) JUNI, J. Taking brain SPECT seriously: reflections on recent clinical reports in The Journal of Nuclear Medicine. **J Nucl Med**, 35:1891-1895, 1994.
- 51) KAPPUR, S.; REMINGTON, G. Serotonin-dopamin interaction and its relevance to schizophrenia. **Am J Psychiatry**, 153:466-476, 1996.
- 52) KAWASAKI, Y. et al. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, 241:195-200, 1992.
- 53) KAY, S. R. et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophr Bull**, 13:261, 1987.
- 54) KERWIN, R. W. The new atypical antipsychotics. **Br J Psychiatry**, 164: 141-148, 1994.
- 55) KINON, B. et al. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. **Psychopharmacology**, 124:2-34, 1996.

- 56) KOTRLA, K. J. Functional neuroimaging in psychiatry. In: YUDOFISKY, S. C.; HALES, R. E. The American Psychiatric Press Textbook of

- Neuropsychiatry. Washington, D.C., **American Psychiatry Press**, p. 239-270, 1997.
- 57) LIDDLE, P. et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. **Br J Psychiatry**, 160:179-186, 1992.
- 58) LIDDLE, P. et al. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. **Br J Psychiatry**, 158:340-345, 1991.
- 59) MATSUDA, H. et al. Tc-^{99m}HMPAO SPECT analysis of neuroleptic effects of regional brain function. **Clin Nuclear Med**, 16:660-664, 1991.
- 60) MAZZIOTTA, J. C. Mapping mental illness: a new era. **Arch Gen Psychiatry**, v. 53, July, 1996.
- 61) MELTZER, H. et al. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. **Pharmacol Rev**, 43:587-604, 1991.
- 62) MELTZER, H. The mechanism of action of novel antipsychotics drugs. **Schizophr Bull**, 17:263-87, 1991.
- 63) MELTZER, H; FATEMI. H. Treatment of schizophrenia. In: SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. The American Psychiatry Press Textbook of Psychopharmacology. Washington, D.C., **American Psychiatry Press**, p.747-74, 1998.
- 64) MELTZER, H. Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine:serotonine hypothesis of schizophrenia. **Psychopharmacology**, 99:18-27, 1989.
- 65) MESSA, C. et al. Clinical brain radionuclide imaging studies. **Seminars in Nuclear Medicine**, 25(2):111-143, 1995.
- 66) MILLER, D. D. et al. Effect of antipsychotics on regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. **Neuropsychopharmacology**, 17:230-240, 1997.
- 67) NASRALLAH, H. et al. Cortical atrophy in schizophrenia and mania: a comparative CT study. **J Clin Psychiatry**, 43:439-441, 1982.

- 68) NICASTRI, S. Fluxo sangüíneo cerebral em dependentes de cocaína: relações entre psicopatologia e neuroimagem. Tese Doutorado em Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria - Faculdade de Medicina – USP, São Paulo-SP, 1999.
- 69) NYBERG, S. et al. Positron emission tomography studies of in vivo binding characteristics of atypical antipsychotic drugs. Review of D2 and 5-HT2 receptor occupancy studies and clinical response. **Br J Psychiatry**, 168[Suppl.29]:40-44, 1996.
- 70) PEARLSON, G. et al. Ventricle-brain ratio, computed tomographic density, and brain area in 50 schizophrenics. **Arch Gen Psychiatry**, 46: 690-697, 1989.
- 71) PETTEGREW, J. et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics: a pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorous 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Arch Gen Psychiatry**, 48: 563-568, 1991.
- 72) PILOWSKY, L. S. et al. Clozapine, single photon emission tomography and D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. **Lancet**, 340:199-202, 1992.
- 73) PILOWSKY, L. S. et al. D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. An ¹²³I-IBZM single photon emission computerized tomography study. **Br J Psychiatry**, 164: 16-26, 1994.
- 74) PILOWSKY, L. S. et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine – a ¹²³I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. **Psychopharmacology**, 124:148-53, 1996.
- 75) PILOWSKY, L. S. et al. In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel antipsychotic drug sertindole - a ¹²³I-IBZM single

- photon emission tomography (SPET) study. **Psychopharmacology**, 130:152-58, 1997.
- 76) REBA, R. et al. Opportunities and Challenges for Psychiatry. **J Clin Psychiatry**, 54:11, 1993.
- 77) ROBERTS, G. W. et al. **Neuropsychiatric Disorders**, 4:14, 1993.
- 78) RUSSELL, J. M. et al. Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. **J Nucl Med**, 38:607-612, 1997.
- 79) SABRI, O. et al. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. **Lancet**, 349(9067):1735-1739, 1997.
- 80) SCHERER, J. et al. D2 dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. **Acta Psychiatr Scand**, 90:266-268, 1994.
- 81) SCHLOSSER, R. et al. ¹²³I-IBZM SPECT in patients treated with typical and atypical neuroleptics: relationship to drug plasma levels and extrapyramidal side effects. **Psychiatry Research**, 75:103-114, 1997.
- 82) SCHRODER, J. et al. Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. **Schizophr Res**, 19:41-53, 1996.
- 83) SHENTON, M. et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. **N Engl J Med**, 327(9):604-12, 1992.
- 84) SHEPPARD, G. et al. 15O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. **Lancet**, ii: 73(3):1448-52, 1983.
- 85) SILBERSWEIG, D. A. et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. **Nature**, 378:176-179, 1995.
- 86) SPEARIN, M. K.; POST, R. M.; LEVERICH, G. S., BROMAT, B.; NOLEN, W. Modification of Clinical Global Impression Scale for use in the Bipolar Illness. **Psychiatry Research**, 5; 73(3):159-71, 1997.

- 87) TAMMINGA, C. A. et al. Limbic system abnormalities identified using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. **Arch Gen Psychiatry**, 49:522-529, 1992.
- 88) TAMMINGA, C. A. PET and the [15 O]H₂O technique, Part 2: choosing a significance threshold. **Am J Psychiatry**, 153:1, 1996.
- 89) TAMMINGA, C. A.; CONLEY, R. R. The application of neuroimaging techniques to drug development. **J Clin Psychiatry**, 58[suppl.10]:3-6, 1997.
- 90) TOLLEFSON, G. D. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. **Am J Psychiatry**, 154(4):457-65, 1997.
- 91) TRAVIS, M. J. et al. 5-HT_{2A} receptor blockade in patients with schizophrenia treated with risperidone or clozapine. A SPET study using the novel 5-HT_{2A} ligand ¹²³I-5-I-R-91150. **Br J Psychiatry**, 173:236-241; 1998.
- 92) VOGELY, K. et al. Disturbed gyrification of the prefrontal region in the male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. **Am J Psychiatry**, 157:34-9, 2000.
- 93) VOLKOW, N. et al. Phenomenological correlates of metabolic activity in patients with chronic schizophrenia. **Am J Psychiatric**, 144:2, 1987.
- 94) WARD, K. E. et al. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. **Schizophr Res**, 22(3):197-213, 1996.
- 95) WEINBERGER, D. et al. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I: Regional Cerebral blood flow evidence. **Arch Gen Psychiatry**, 43:114-124, 1986.
- 96) WEINBERGER, D. From neuropathology to neurodevelopment. **Lancet**, 346:552-57, 1995.

- 97) WEINBERGER, D. SPECT imaging in Psychiatry: introduction and overview. **J Clin Psychiatry**, 54[Suppl.11]:3-5, 1993.
- 98) WOOD, S. W. Regional cerebral blood flow imaging with SPECT in psychiatric disease: focus on schizophrenia, anxiety disorders and substance abuse. **J Clin Psychiatry**, 53[Suppl.11]:20-25, 1992.
- 99) WRIGHT, I. C. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. **Am J Psychiatry**, 157:16-25, 2000.
- 100) ZIPURSKY, R. B. et al. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, 49(3):195-205, 1992.

ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

ARTIGO 1

Baron AL et al. : Achados iniciais em estudos de SPECT em transtornos mentais severos.

R Psiquiatria RS v. 20 n° 3:56-60, 1998.

ACHADOS INICIAIS EM ESTUDOS DE SPECT EM TRANSTORNOS MENTAIS SEVEROS

Ana Lúcia Duarte Baron ¹, Eduardo Chachamovich², Vanessa Pinzon³, Paulo Belmonte de Abreu⁴, Miriam Brunstein ¹ e Renato Cunha ⁵.

- 1- Médica Psiquiatra, mestranda em Clínica Médica UFRGS
- 2- Médico Residente em Psiquiatria / HCPA
- 3- Doutoranda de Medicina UFRGS, bolsista CNPq-HCPA
- 4- Médico Psiquiatra, MHS, PhD, Professor Assistente do Dep. Psiquiatria da FAMED/UFRGS
- 5- Médico Neurologista e especialista em Medicina Nuclear, Contratado do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA

RESUMO :

Esta comunicação visa a informar o trabalho de investigação de fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com doenças psiquiátricas severas, em andamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes que apresentam determinados critérios clínicos, como dúvidas diagnósticas, sintomatologia positiva refratária e quadro clínico atípico, que sugeriram a necessidade de estudo complementar, são submetidos ao exame SPECT. Alguns pacientes em situações especiais foram submetidos também à avaliação com desafio farmacológico ou cognitivo. Busca-se ainda a identificação de um padrão de alteração perfusional específico de cada patologia mental. Reporta-se os resultados de 61 exames SPECT, identificando que as situações de desafio acrescentaram e/ou confirmaram achados quando comparados aos exames sem desafio.

PALAVRAS-CHAVE : SPECT, Transtornos Mentais, Desafio, Perfusão Cerebral

ABSTRACT :

This report has the aim to inform the investigation of cerebral blood flow in patients with severe psychiatric illness, which is being developed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients with some clinical criteria, such as uncertain diagnosis, non-responsive positive symptoms and atypical clinical features, which demands further investigation, go through SPECT exam. Pharmacological or cognitive challenge was applied in some patients. The identification of a specific pattern of perfusional changes in each mental disease was also investigated. We report the results of 61 SPECT exams, concluding that the challenge exams added and/or confirmed perfusional findings compared to non-challenge exams.

KEYWORDS : SPECT, Mental Disease, Challenge, Cerebral Blood Flow

Esta comunicação visa informar o trabalho de investigação de fluxo sanguíneo cerebral em pacientes psiquiátricos, em andamento no Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, que reúne os Serviços de Psiquiatria e Medicina Nuclear e PRODESQ (Programa de Esquizofrenia e Demências).

Avaliando, desde 1996, pacientes com doenças psiquiátricas graves, oriundos do PRODESQ, o Serviço de Medicina Nuclear investiga a perfusão cerebral através do exame SPECT (*Single Photon Emission Tomography*) a partir de critérios clínicos como dúvidas diagnósticas, sintomatologia positiva refratária à medicação e quadro clínico atípico que sugiram a necessidade de estudo complementar. As indicações de encaminhamento para exame se estendem a todas as síndromes psiquiátricas; todavia, a gravidade sintomatológica de algumas síndromes determina a urgência da realização do SPECT. Todos os exames SPECT são realizados em situação de repouso. Alguns pacientes em situações especiais como aqueles com má resposta farmacológica, deterioração rápida da função cognitiva ou investigação diagnóstica inicial de casos com sintomatologia atípica foram submetidos também à avaliação com desafio farmacológico ou cognitivo. O teste de desafio cognitivo utilizado pelo grupo de trabalho é o sub-teste “símbolos” da escala Weschler de inteligência para adultos ou teste de caça-palavras ou teste de abstração. O desafio farmacológico vem sendo feito com antipsicóticos (haloperidol, olanzapina) e vasodilatador (dipiridamol) em pacientes esquizofrênicos e usuários de drogas, respectivamente.

Em 1878, Langley postulou a existência de “substâncias receptoras” envolvidas nos tecidos e responsáveis pelas respostas a agentes farmacológicos. Essas “substâncias” são hoje conhecidas como receptores e são largamente aceitas como mediadores de ações tanto de neurotransmissores endógenos como de agentes farmacológicos exógenos (BUSATTO et al, 1995). Com numerosos avanços tecnológicos no último século, estruturas bioquímicas de uma variedade de

neurotransmissores específicos e seus receptores no cérebro foram individualizadas. Substâncias de radioatividade conhecida e técnicas radiográficas têm permitido o mapeamento de diferentes neurorreceptores do cérebro em experimentos com animais e em necrópsias. Recentemente, os mesmos princípios têm sido aplicados *in vivo*, permitindo a visualização e a mensuração da função de neurorreceptores, utilizando a emissão tomográfica de fóton único (SPECT).

Atualmente, o SPECT é a forma de avaliação cerebral funcional mais barata e mais disponível em nosso meio. O exame constitui um aperfeiçoamento da cintilografia cerebral convencional, caracterizado pela utilização de marcadores estáticos de alta energia como o I^{123} IMP ou Tc^{99} HMPAO. Esses marcadores são rapidamente difundidos e acredita-se que sejam removidos do sangue em uma “extração de primeira passagem”. Uma vez nas células os marcadores permanecem fixos estaticamente por até 24 horas. Os achados do SPECT demonstram que existe uma correlação entre o fluxo sanguíneo regional cerebral no momento do exame com a área cerebral marcada pelo contraste (ABREU et al, 1996). As áreas de maior captação do contraste representam áreas de maior perfusão sanguínea e as de menor captação, o inverso. Evidências adicionais mostram correlação também de fluxo cerebral regional com metabolismo regional (áreas de hipercaptação, representando áreas de hiperfunção) (ABREU et al, 1996). No entanto, em alguns casos não se observa nenhuma alteração nos exames de repouso, o que levou ao desenvolvimento de estudos em situação de desafio com testes cognitivos e drogas. Há evidências de que pacientes esquizofrênicos não apresentam capacidade de aumentar fluxo regional frontal durante a tarefa cognitiva comparados com sujeitos normais (ANDREASEN et al, 1992).

O número de pesquisas clínicas utilizando o SPECT é crescente nos últimos anos, especialmente nas doenças mentais. Genericamente, o exame demonstra alterações perfusionais em diferentes síndromes psiquiátricas (MESSA et al, 1995; BUSATTO et al, 1995; ABREU et al, 1996; RUSSELL et al, 1997). Contudo, busca-se ainda a identificação de um padrão de alteração perfusional específico de cada patologia mental. Alguns transtornos psiquiátricos vêm sendo mais extensamente estudados como a Esquizofrenia cujas alterações perfusionais mais freqüentes são hipofrontalidade e hipo ou hiperperfusão de gânglios da base e lobo temporal (MESSA et al, 1995).

A seguir, apresentam-se dados obtidos no decorrer do estudo :

Foram realizados 61 exames SPECT, que correspondem a aproximadamente 30% dos horários destinados a esse exame no Serviço de Medicina Nuclear. As tabelas 1, 2 e 3 apresentam as características dos 61 exames.

Tabelas 1, 2 e 3

A tabela 4 mostra a freqüência dos achados de perfusão cerebral dos 61 exames SPECT divididos por diagnósticos. É importante salientar que cada exame pode evidenciar mais de uma alteração perfusional ou não registrar nenhum padrão de anormalidade.

Tabela 4

A tabela 5 ressalta as alterações de achados nos exames SPECT em situação de desafio quando comparados aos exames realizados pelos mesmos pacientes em situação de repouso.

Tabela 5

Os laudos dos exames com desafio acrescentaram ou confirmaram achados quando comparados com os exames sem desafio, conferindo ao SPECT ativado (seja por medicação ou por teste cognitivo) maior especificidade em relação ao exame de repouso.

Tais dados vêm ao encontro do objetivo de pesquisar e documentar achados do exame SPECT, proporcionando maiores condições de aplicabilidade e de adequação da utilização na prática da psiquiatria clínica. Apesar das limitações atuais do exame, já se vislumbra perspectivas claras da sua utilidade clínica. Dentre estas, destacam-se o diagnóstico, diagnóstico diferencial e monitoramento do curso das doenças psiquiátricas e da terapia medicamentosa, tendo mais recursos para seleção de fármacos mais eficazes de acordo com as características individuais de cada paciente (JUNI, 1994; ABREU et al, 1996; CAMOZZATO et al, 1996).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

- 1- ABREU, Paulo Belmonte et al. A Avaliação do Funcionamento Cerebral em Transtornos Mentais. Rev HCPA, 16:221-6,1996.

- 2- ANDREASEN, N. et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: Assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch. Gen. Psychiatry* 49: 943-958, 1992.
- 3- BUSATTO, Geraldo et al. Neuroreceptor Mapping with in-vivo imaging techniques: principles and applications. *British Journal of Hospital Medicine*, 53(7):309-13,1995.
- 4- CAMOZZATO, Ana Luiza et al. Exames Complementares na Avaliação e Diagnóstico de Esquizofrenia. *Rev. Psiquiatria/Rs*, 18:136-45, 1996.
- 5- JUNI, Jack. Taking Brain SPECT Seriously: Reflections on Recent Clinical Reports in *The Journal of Nuclear Medicine*. *J Nucl Med*, 35:1891-5,1994.
- 6- MESSA, C.; FAZIO, F.; COSTA, D.C.and ELL, P.J. Clinical Brain Radionuclide Imaging Studies. *Seminars in Nuclear Medicine*, 25(2):111-43,1995.
- 7- RUSSEL, J. M.; EARLY, T. S.; PATTERSON, J. C. et al. Temporal Lobe Perfusion Asymmetries in Schizophrenia. *J Nucl Med*, 38:607-612, 1997.

Tabela 1

- **Sexo**

Sexo:	Número de Pacientes :
Feminino	10
Masculino	24

Tabela 2

- **Tipos de Exame**

Tipos de Exame:	Número de Exames SPECT Realizados:
Sem desafio	35
Com desafio *	26

* Farmacológico ou cognitivo.

Tabela 3

- **Diagnósticos**

Diagnósticos:	Número de Pacientes com o diagnóstico:
Transt. Psicóticos:	14
- <i>Esquizofrenia</i>	10
- <i>Esquizoafetivo</i>	1
- <i>Transt. do Humor com sintomas psicóticos</i>	3
Déficit de Atenção	3
Demência por Alzheimer	2
Autismo	1
Usuários de Cocaína	8
Em investigação diagnóstica	14

Tabela 4

• **Diagnóstico X Tipo de Alterações Determinadas nos Exames SPECT :**

Diagnósticos	Nº de exames	Alterações Determinadas nos Exames SPECT				
		Hipoperfusão difusa	Hipoperfusão frontal	Hipoperfusão Temporal	Hipoperfusão parietal	Margens Irregulares
Esquizofrenia	18	2	13	8	5	1
Esquizoafetivo	2	1	2			
Transt. Humor	5		3	2	1	2
Demência por Alzheimer	2		1	2	1	1
Autismo	2		4	4	1	
Déficit de Atenção	5		2			1
Usuários de Cocaína	17	4	13	11	5	4
Investigação	10	2	8	5	3	1

Tabela 5

• **Novos achados nos Exames SPECT com Desafio, quando comparados com os exames sem desafio previamente realizados :**

Nº de SPECT com desafio	Informações Obtidas com SPECT com Desafio			
	Acentuou achados	Novos achados	Confirmou achados	Melhorou perfusão
26	14	8	9	10

ARTIGO 2

ESTUDO CONTROLADO DE FLUXO SANGÜÍNEO
CEREBRAL REGIONAL EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS NÃO
MEDICADOS

Ana Lúcia Baron, Paulo Belmonte-de-Abreu, Eduardo Chachamovich, Vanessa
Pinzon, Renato Cunha

Serviços de Psiquiatria e Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Ana Lúcia Duarte Baron
Rua Fabrício Pilar 65/06
CEP 90450-040
Porto Alegre- RS- Brasil
Fone: 51 3305830
Fax: 51 3326097
E-mail: anabaron@conex.com.br

Resumo

Objetivo: verificar diferenças de perfusão sanguínea cerebral regional em indivíduos brasileiros esquizofrênicos (livres de medicação por duas semanas) e indivíduos não esquizofrênicos **Método :** Foram estudados dois grupos de doze pacientes cada, sendo um grupo de pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia, submetidos a exame de perfusão cerebral com ^{99m}Tc (SPECT), e outro selecionado a partir de pacientes que necessitavam realizar o exame por patologias outras que não esquizofrenia, e sem história de sintomas psicóticos, balanceados para sexo e idade. Foi utilizado o método Bramatti de quantificação de áreas cerebrais para comparação. Foram usados os testes de Wilcoxon e Mann-Whitney para comparações não paramétricas e teste t de Student para dados paramétricos. **Resultados :** As regiões abrangidas pelo Quadrante Superior Esquerdo, regiões Cortical Fronto-Temporal Direita, Cortical Fronto-Temporal Esquerda, Cortical Têmporo-Occipital Direita, Cortical Têmporo-Occipital Esquerda mostram-se significativamente menos perfundidas nos casos que nos controles. Houve tendência à significância ($0,05 > p < 0,10$) no Quadrante Superior Direito, Quadrante Inferior Direito e Quadrante Inferior Esquerdo. Não foi encontrada nenhuma correlação entre as áreas referentes às regiões talâmicas e alteração na perfusão sanguínea cerebral. **Conclusões :** Em concordância com os dados apresentados na literatura disponível em outras populações, nosso trabalho demonstrou que brasileiros portadores de esquizofrenia apresentam menor perfusão sanguínea cerebral, principalmente em regiões corticais, quando comparados a não esquizofrênicos.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Fluxo sanguíneo regional cerebral, SPECT

Introdução

O desenvolvimento da neuroimagem como alternativa de estudo cerebral, em seres humanos vivos, evidenciou alterações estruturais e funcionais em pacientes esquizofrênicos (Andreasen, 1992; Abreu, 1995; Ward, 1996; Seidman, 1999; Vogeley 2000; Wright 2000), mudando a compreensão da doença de forma significativa. A doença é crônica, atinge aproximadamente 1% da população e se caracteriza por um quadro psicótico grave e deterioração do funcionamento cognitivo, resultando em marcada incapacitação.

Houve uma inversão do peso relativo das variáveis determinantes da doença dentro de um modelo etiológico predominantemente multifatorial, onde os fatores biológicos assumiram maiores proporções do que os psicossociais. Confirmando progressivamente a noção da esquizofrenia como uma doença do cérebro que afeta grandemente a mente, marcada não só por sintomas psiquiátricos, como também por déficits de funcionamento cognitivo, tendo um substrato de falha no desenvolvimento neural de áreas cerebrais têmporo-límbicas (Abreu, 1995).

Porém, a fisiopatologia da esquizofrenia não pode ser localizada exclusivamente na área têmporo-límbica. É uma doença que envolve outras áreas cerebrais, incluindo gânglios da base, córtex frontal, temporal e parietal (Tamminga, 1992; Silbersweig 1995; Andreasen 1997; Russel, 1997). A lateralidade, na esquizofrenia, também foi estudada, com achados consistentes para diminuição de atividade no hemisfério esquerdo (Andreasen, 1997; Russel 1997; Gur 1999). A observação do envolvimento de diferentes áreas cerebral teve uma influência fundamental sobre as teorias neurobiológicas contemporâneas, que modelam a esquizofrenia como um distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral (Busatto, 1998).

A neuroimagem abrange técnicas que permitem visualizar a estrutura e o funcionamento cerebrais em seres humanos vivos (Tamminga, 1997). Em termos de estrutura, são utilizadas a Tomografia Computadorizada (TC), hoje em sua terceira geração de equipamentos, a Ressonância Magnética (RM) e a Angiografia por Ressonância Magnética. O estudo das funções fisiológicas e bioquímicas pode ser feito através da Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitron (PET), da Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), da Ressonância

Magnética Funcional, que permite a medição quantitativa de fluxo sanguíneo regional de modo semelhante ao que é feito através de PET e SPECT, da espectroscopia por ressonância magnética (ERM), da eletroencefalografia quantitativa e da magnetoencefalografia.

Atualmente, o SPECT é a forma de avaliação cerebral funcional mais barata e mais disponível em nosso meio (sete serviços em Porto Alegre). O exame utiliza marcadores estáticos de alta energia como o I^{123} ou Tc^{99} HMPAO. Os achados do SPECT demonstram que existe uma correlação entre o fluxo sanguíneo regional cerebral no momento do exame com a área cerebral marcada pelo contraste (Abreu et al, 1996). As áreas de maior captação do contraste representam áreas de maior perfusão sanguínea e as de menor captação, o inverso. Evidências adicionais mostram correlação também de fluxo cerebral regional com metabolismo regional (áreas de hiper captação, representando áreas de hiperfunção) (Abreu et al, 1996; Baron et al, 1998).

Desde o estudo clássico de Ingvar e Franzen, em 1974, a maioria dos estudos com fluxo sanguíneo cerebral regional em pacientes esquizofrênicos revelaram uma redução da atividade em córtex frontal. O principal achado de SPECT em esquizofrenia é a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral nos lobos frontais destes pacientes (Wainberger, 1986; Andreasen, 1992; Buchsbaum, 1996; Schroder, 1996). Entretanto, outros estudos observaram ausência de diferença ou aumento da atividade frontal (Andreasen, 1992; Catafau, 1994; Scheppard, 1983), bem como hiper e hipofrontalidade (Sabri, 1997). Outros achados incluem alterações de perfusão (e metabolismo) dos gânglios basais e lobos temporais, tanto para hipo como para hiperperfusão, aumento ou diminuição de metabolismo. Alguns autores (Weinberger, 1986; Buchsbaum, 1987; Andreasen, 1992; Fletcher, 1999) realizaram estudos em situação de desafio cognitivo, com discreta ou nenhuma alteração de perfusão durante a tarefa quando comparados com controles normais. (tabela 1)

Devido à ausência de padrão específico de alteração perfusional nas diversas patologias, persiste a noção geral de que essas técnicas ajudam pouco no trabalho clínico. Todavia, a neuroimagem pode contribuir para melhorar o entendimento tanto da fisiopatologia ou etiologia como para correlacionar a sintomatologia e ação das drogas com a área cerebral envolvida (Gordon, 1994; Baron, 1998).

Desta forma, decidiu-se pela realização deste estudo com amostra de pacientes brasileiros, com diferentes etnias, utilizando-se como controles sujeitos ao acaso na população, sem o diagnóstico de esquizofrenia ou sintomas psicóticos, porém com alguma queixa que justificasse a realização do SPECT. O objetivo foi determinar a diferença de perfusão sanguínea cerebral regional em indivíduos esquizofrênicos (livres de medicação por duas semanas) e indivíduos não esquizofrênicos nesta população, uma vez que não há dados referentes à investigação perfusional em pacientes brasileiros.

Material e Métodos

Sujeitos

Os pacientes selecionados para o estudo são oriundos da clientela do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Unidade de Internação Psiquiátrica deste mesmo hospital. Somente foram incluídos quando, depois de informados dos objetivos e riscos do estudo, paciente e responsável assinaram sua anuência no termo de consentimento formulado para o estudo e aprovado pela Comissão de Ética do hospital. Nenhum paciente ou responsável recusou-se a participar do estudo.

Doze pacientes foram selecionados para o estudo, conforme os seguintes critérios de inclusão: idade entre 18 e 55 anos e diagnóstico de esquizofrenia pelo DSM-IV (APA, 1994). Foram excluídos os pacientes com outros diagnósticos psiquiátricos, presença de diagnósticos clínicos, risco de suicídio, uso de drogas, gravidez e amamentação. A avaliação foi feita por médica psiquiatra treinada em escalas diagnósticas (DSM-IV e SCAN – instrumento diagnóstico semi-estruturado desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, que requer treinamento em centro de referência para sua aplicação).

Nestes pacientes foram aplicadas as escalas PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) e CGI (Clinical Global Interview) para avaliação da gravidade da doença.

Doze controles, selecionados a partir de pacientes que necessitavam realizar SPECT no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por

patologias outras que não esquizofrenia, e sem história de sintomas psicóticos, balanceados para sexo e idade.

Assessment (Métodos de Aferição)

SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) é uma técnica desenvolvida para a obtenção de imagens médicas baseada na técnica convencional de medicina nuclear, cintilografia planar, e em métodos de reconstrução tomográfica. As imagens adquiridas fornecem informações funcionais do paciente a partir da distribuição espacial dos radiofármacos injetados neste. Os exames foram realizados por um médico neurologista, especialista em Medicina Nuclear, com grande experiência na aquisição e interpretação de exames de SPECT.

Neste trabalho, foi utilizado o aparelho de Gama-Câmara GE (Starcam 4000i) do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre acoplado a um computador para realização e análise dos exames de SPECT. Empregou-se a associação de ^{99m}Tc metaestável e ECD, como marcador da perfusão cerebral (Hattori, 1996). A análise dos exames foi realizada através de um programa semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens cintilográficas cerebrais especialmente desenvolvido para esta linha de pesquisa (Bramati, 1997). Permite a medida do metabolismo em quadrantes, gânglios da base e fatias de córtex (numerados de 1 a 11, conforme figuras 1 e 2), e não somente regiões de interesse (ROI's) com área de 5x5 pixels (39 mm²) localizados aproximadamente no centro da estrutura neuroanatômica selecionada, como a grande maioria dos estudos (Bartlett, 1998).

As regiões anatômicas que correspondem aos quadrantes superiores incluem lobo frontal, córtex pré-frontal, córtex pré-motor, córtex motor, giro temporal superior, porção superior do lobo temporal, terceiro ventrículo e estruturas abrangidas pelos gânglios da base. Os quadrantes inferiores correspondem aos cornos temporais dos ventrículos laterais, porção inferior do lobo temporal, lobo parietal e lobo occipital, córtex somato-sensório (figuras 3 e 4). Os maiores componentes da região talâmica, ou gânglios da base, são o núcleo caudato, putamen e globo pálido. As regiões 8, 9, 10 e 11

correspondem às regiões corticais cerebrais em corte superior, as quais foram nomeadas região cortical fronto-temporal direita e esquerda e cortical têmporo-occipital direita e esquerda, respectivamente.

O cálculo da medida do metabolismo se deu através da seguinte fórmula:

$$\text{Contagem média} = \frac{\text{total de contagem da ROI (n}^\circ \text{ de pixels)}}{\text{Área da ROI}}$$

O objetivo de implementação de tal programa foi poder evitar a subjetividade e compensar peculiaridades da técnica, variabilidades anatômicas e alterações funcionais das doenças.

Os exames foram reconstruídos e analisados pela principal investigadora, que realizou treinamento de aproximadamente 90 horas em aquisição, reconstrução e análise de exames de SPECT junto ao Serviço de Medicina Nuclear, tendo realizado medidas de confiabilidade em medidas de exames de neuroimagem estrutural (tomografia computadorizada)(Abreu et al, 1995b) e teste-reteste em medidas de neuroimagem funcional (SPECT).

Análise Estatística

A análise estatística foi executada pelo programa estatístico Statistical Product and Services Solutions (SPSS) versão 8.0. Foram usados os testes de Wilcoxon e Mann-Whitney para comparações não paramétricas e teste t de Student para dados paramétricos.

Resultados

As características da amostra em relação a fatores demográficos estão descritas na Tabela 2. Constituiu de doze casos e doze controles, sendo a média de idade dos casos $31,75 \pm 7,87$ e dos controles $32,0 \pm 10,86$, não sendo observada diferença estatística entre os grupos. Tanto para casos como para controles a distribuição de gênero foi 10:2 (homem: mulher).

A severidade dos sintomas foi avaliada nos portadores de esquizofrenia de

acordo com as escalas PANSS e CGI. Na PANSS, os itens são avaliados separadamente, com escores variando de 1 a 7, sendo que 1 indica a presença do sintoma e de 2 a 7, o grau de severidade. O potencial alcance para as escalas positiva e negativa varia entre 7 e 49 e psicopatologia geral, entre 16 e 112. Considerando itens para sintomas positivos, o resultado médio foi $17,33 \pm 8,17$. A média para sintomatologia negativa foi $21,0 \pm 5,46$ e para psicopatologia geral foi $37,16 \pm 13,23$. O percentil 50, em dados normatizados pelo autor (Kay and Savy, 1990) correspondem ao escore 20 na escala de sintomas positivos, 22 nos sintomas negativos e 40 na escala de psicopatologia geral.

A CGI resultou média de $4,5 \pm 1,08$, o que classifica os pacientes entre graus moderado e grave.

Em relação à alteração de fluxo sanguíneo cerebral, encontrou-se que pacientes esquizofrênicos têm perfusão significativamente menor que controles (tabela 3).

Na análise por áreas cerebrais, a área total não foi levada em consideração. As regiões abrangidas pelo Quadrante Superior Esquerdo (QSE-3), regiões Cortical Fronto-Temporal Direita (CFTD-8), Cortical Fronto-Temporal Esquerda (CFTE-9), Cortical Têmporo-Occipital Direita (CTOD-10), Cortical Têmporo-Occipital Esquerda (CTOE-11) mostraram-se significativamente menos perfundidas nos casos que nos controles. O QSE teve média $193,14 \pm 54,54$ nos casos e $306,06 \pm 216,18$ nos controles ($p=0,043$). As fatias corticais apresentaram os seguintes dados: CFTD no grupo de casos $177,94 \pm 49,13$ e $304,26 \pm 219,72$ no de controles ($p=0,013$); CFTE em casos $176,35 \pm 48,75$ e em controles $289,39 \pm 208,99$ ($p=0,018$); CTOD em casos $186,03 \pm 50,66$ e em controles $305,78 \pm 213,22$ ($p=0,033$) e CTOE no grupo de pacientes $190,01 \pm 55,37$ e no grupo controle $310,34 \pm 222,52$ ($p=0,024$). Houve tendência à significância ($0,05 > p < 0,10$) nas regiões 2, 4 e 5, como a seguir: Quadrante Superior Direito (QSD) nos pacientes média $194,43 \pm 55,76$ e nos controles $306,00 \pm 212,19$ ($p=0,065$); Quadrante Inferior Direito (QID) nos casos $201,58 \pm 59,43$ e controles $311,44 \pm 209,25$ ($p=0,083$); e Quadrante Inferior Esquerdo (QIE) $198,46 \pm 58,78$ nos casos e $310,61 \pm 212,71$ nos controles ($p=0,083$). Não foi encontrada nenhuma correlação entre as áreas referentes às regiões talâmicas e alteração na perfusão sanguínea cerebral (TD $p=0,106$ e TE $p=0,119$). Os dados estão demonstrados na tabela 3 e gráficos 1 e 2.

Discussão

Desde os primeiros estudos de perfusão sanguínea cerebral regional em esquizofrenia (Ingvar e Franzen, 1974; Weinberger, 1986; Andreasen, 1992), encontrou-se redução de atividade em córtex pré-frontal, sendo o principal achado no exame destes pacientes a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral em lobos frontais. Em concordância com os dados de literatura, o estudo apresentou maior significância estatística nas áreas corticais fronto-temporais direita e esquerda, que demonstraram maior correlação com alteração de perfusão. Em contrapartida, diferente do que a literatura nos apresenta, não encontramos correlação entre a alteração no metabolismo cerebral em regiões talâmicas e o diagnóstico de esquizofrenia.

Das áreas correspondentes aos quadrantes, foi encontrado resultado significativo apenas no quadrante superior esquerdo. Russel et al. 1997, examinando a perfusão sanguínea em lobo temporal através de SPECT, para estabelecer se havia assimetria, encontrou que lobos temporais esquerdos de pacientes com esquizofrenia são significativamente hipoperfundidos, quando comparados a controles. A lateralização anormal dos lobos temporais pode ter importância na identificação de processos fisiopatológicos na esquizofrenia. Buchsbaum et al, 1996, em estudo com pacientes esquizofrênicos nunca medicados e controles, encontraram que portadores da doença mostravam taxa metabólica reduzida em região talâmica direita, com perda maior à direita que à esquerda, ocasionando assimetria. Quando dividiram a área cerebral em segmentos anterior e posterior, constataram diminuição de perfusão na região anterior esquerda e posterior direita. Em outro estudo de lateralidade, Gordon et al., 1994, investigaram a relação entre perfusão regional de SPECT e escores das escalas de sintomas positivos e negativos em esquizofrenia. Encontraram associação entre escores aumentados para sintomatologia positiva e redução de perfusão em lobo temporal e constataram que a presença de alucinações auditivas no momento do exame está correlacionada com diminuição de atividade em lobo temporal esquerdo e com predomínio de atividade em lobo temporal direito. Esta conclusão já havia sido aventada por Sheppard et al, em 1983, onde, notando diferença nos índices de lateralidade, sugeriram correlação entre alteração de perfusão entre hemisférios, estando a diferença de perfusão esquerda/direita mais pronunciada em pacientes com sintomas mais graves.

Estudos de fluxo sanguíneo e metabolismo, realizados em repouso, podem contribuir

para a compreensão da patofisiologia da esquizofrenia quando estas medidas são obtidas de forma estandardizada e condições controladas. Entre as condições a serem controladas se coloca a necessidade do período de washout, que neste trabalho foi observado de forma bastante rígida e em concordância com a literatura. Gur et al (1999) descreve que na maioria dos trabalhos desta natureza o período de washout varia entre duas e quatro semanas, por ser este um tempo considerado clinicamente factível e desejável.

Os grupos de Buchsbaum (1996) e Andreasen (1997) relatam que o padrão de anormalidade descrito acima é evidente em estudos com pacientes em primeiro episódio de esquizofrenia, indicando a existência de uma ruptura no processo cerebral normal desde o surgimento da doença, não podendo ser atribuído ao tratamento ou à cronicidade.

No entanto, Bartlett et al (1998) ressaltaram que pacientes esquizofrênicos não medicados não podem ser categorizados somente por seu padrão de metabolismo cerebral em repouso. Isto é consistente com outros estudos que demonstraram que a densidade de receptores D2 não distingue sujeitos normais (controles) de pacientes esquizofrênicos não medicados. Isto é, em alguns casos, não se observa nenhuma alteração nos exames em repouso, o que levou ao desenvolvimento de estudos em situação de desafio. A ausência de situação de desafio pode ser considerada uma limitação deste estudo, sendo apontada a necessidade de sua utilização em estudos futuros.

O fato dos controles serem pessoas com alguma patologia médica que não psiquiátrica, mas que tinham indicação de realizar a avaliação por SPECT pode ter sido outra possível limitação do estudo. Tais controles podem ter sido favoráveis a uma ausência de diferença maior de perfusão sanguínea cerebral entre as regiões abrangidas pelos quadrantes e regiões talâmicas por poderem apresentar alterações de perfusão secundárias às suas patologias.

Levantamos também a possibilidade dos achados terem sido pouco significativos em função das limitações do método. As medidas são feitas de forma indireta, com alguma dificuldade para a localização espacial das áreas medidas.

Outra ressalva que pode ser feita relaciona-se ao tamanho relativamente pequeno

das amostras estudadas. Essa questão, entretanto, deve ser considerada tendo-se em mente que este estudo apresenta um resultado positivo (a avaliação dos exames de SPECT dos pacientes foi significativamente diferente da realizada nos controles).

Conclusão

Em concordância com os dados apresentados na literatura disponível em outras populações, nosso trabalho demonstrou que pacientes latino-americanos (brasileiros) portadores de esquizofrenia apresentam menor perfusão sangüínea cerebral, principalmente em regiões corticais, quando comparados a não esquizofrênicos. Estes achados apontam para a necessidade de indicação de estudos em diferentes situações, como estudos em controles hígidos, estudos de desafio, cognitivo ou farmacológico e/ou desenvolvimento de métodos de medidas mais específicos, como processamento das imagens em outros sistemas e aumento do tamanho da amostra, para melhor detalhamento e montagem do quebra-cabeças da fisiopatologia da esquizofrenia. Salientamos que, apesar das limitações pertinentes ao método de investigação, este é um trabalho pioneiro num grupo étnico ainda não estudado em relação a alterações perfusionais.

Referências Bibliográficas

ABREU P. - Estudo de Fatores de Risco para Esquizofrenia. Tese de Doutorado em Clínica Médica, 1995. UFRGS.

ABREU, P.; BARON, A. L et al. Avaliação do Funcionamento Cerebral em Transtornos Mentais; Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1996.

Abreu, P et al. Estudo caso-controle de alterações tomográficas em esquizofrenia. R Psiquiatria RS v. 17 n° 2:112-120, 1995.

Andreasen N. et alii. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: Assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. Arch. Gen. Psychiatry 49: 943-958, 1992.

Andreasen NC et alii. Hipofrontality in schizophrenia: Distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. Lancet 349: 1730-1734, 1997.

Baron AL et al. Achados iniciais em estudos de SPECT em transtornos mentais severos. R Psiquiatria RS v. 20 n° 3:56-60, 1998.

Bartlett EJ et alii. Effect of a haloperidol challenge on regional brain metabolism in neuroleptic-responsive and nonresponsive schizophrenic patients. Am J Psychiatry 155: 337-43; 1998.

BRAMATI, I. E. "Elaboração e implementação de um Programa Semi-automático para Aquisição, Processamento e Quantificação de Imagens em SPECT" Trabalho de Conclusão do Bacharelado em Física: Ênfase em Física Médica. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 1997. Porto Alegre, 173 p.

Buchsbaum M. et alii: Positron Emission Tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: differences between normal controls and schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1987; 22: 479-494

Buchsbaum, M et alii.: PET and MRI of the Thalamus in Never-Medicated Patients with Schizophrenia; *Am J Psychiatry*, 153:2, Feb 1996: 191-199

Busatto, G & Kerwin, R.: Esquizofrenia, Psicose e os Gânglios da Base. In: MIGUEL, E. C. ; RAUCH, S.L.; LECKMAN, J.F. "Neuropsiquiatria dos Gânglios da Base". The Psychiatric Clinics of North America. 2ª edição traduzida. 1998. São Paulo. P.279-295.

Fletcher P et al. Normal Cingulate modulation of fronto temporal connectivity in schizophrenia. Neuroimage 1999; 9: 337-42.

Gordon E et alii: Single Photon Emission Computed tomography (SPECT) measures of brain function in schizophrenia. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 1994; 28:446-452

Gur R & Chin S. Laterality in Functional Brain Imaging Studies of Schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999; 25(1): 141-156.

Hattori N: One-day protocol for cerebral perfusion reserve with acetazolamida. *Journal of Nuclear medicine* 1996; 37:2057-2061

INGVAR, D. et al. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 50:425-462, 1974.

Kay SR, Sevy S: Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 16:537-545, 1990

Miller DD et alii: Effect of antipsychotics on regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 17: 230-240, 1997

Russell JM et alii. Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. *J Nucl med* 1997; 38:607-612

Sabri O et alii. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349(9067):1735-9, 1997

Schroder J et alii: Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 19:41-53, 1996

Sheppard G et alii. 15O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 1983; ii: 1448-52

Seidman LJ et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry* 1999; 46:941-54.

Silbersweig DA et alii: A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378: 176-179, 1995

Tamminga CA et alii. Limbic system abnormalities identified using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 49:522-529, 1992

Tamminga CA; Conley RR. The application of neuroimaging techniques to drug development. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 10):3-6

Vogeley K. Et alii. Disturbed gyrification of the prefrontal region in the male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 157: 34-9, 2000.

Ward, K.E. et alii. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 22(3): 197-213, 1996.

Weinberger D. et alii. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I: Regional Cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43: 114-124, 1986.

Wright I.C. et alii. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 16-25, 2000.

Tabela 1. Estudos de perfusão cerebral revisados

estudo	técnica	situação	amostra	gênero (m:f)	idade	região	resultado	medicação
Andreasen et al, 1992	SPECT	Desafio cognitivo	36 p 15 c	N/A	N/A	D: LP	Diminuição	13 nunca medicados
Andreasen et al, 1997	PET	Repouso	17 p 17 c	10:7 10:7	26±7 26±7	E e D: LF,LT,LP E: GC, LO E e D: TA, GC,CB E: LF D: LO	Diminuição Aumento	23 wash-out 3 sem Nunca medicados
Buchsbaun et al, 1996	PET	Desafio cognitivo	20 p 15 c	19:1 12:3	30±7 28±7	D: TA	Diminuição	Nunca medicados
Miller et al, 1997	SPECT	Repouso	33 p	20:13	31±8	E : GB	Aumento	Várias medicações
Rusel et al, 1997	SPECT	Repouso	22 p 22 c	13:9 11:11	32±9 32±6	E : LT	Diminuição	Nunca medicados ou wash-out 6 sem
Sabri et al, 1997	SPECT	Repouso	24 p 20 c	16:8 8:12	32±10 54±14	Nenhuma	Sem diferenças entre p e c	Nunca medicados
Schroder et al, 1996	PET	Desafio Cognitivo	79 p 47 c	72:7 N/A	30±9 30±10	E : LT	Aumento	wash-out > 30 dias
Weinberger et al, 1986	SPECT	Desafio Cognitivo	20 p 25 c	N/A N/A	N/A N/A	E e D: CPFDL	Aumento somente em c	Sem medicação

Abreviatura das regiões : D:direita, E:esquerda, LF:lobo frontal, LT:lobo temporal, LP:lobo parietal, LO:lobo occipital, TA:tálamo, GC:giro do cíngulo, CB:cerebelo, GB:gânglios da base, CPFDL:córtex pré-frontal dorsolateral.

Tabela 2. Descrição demográfica da amostra

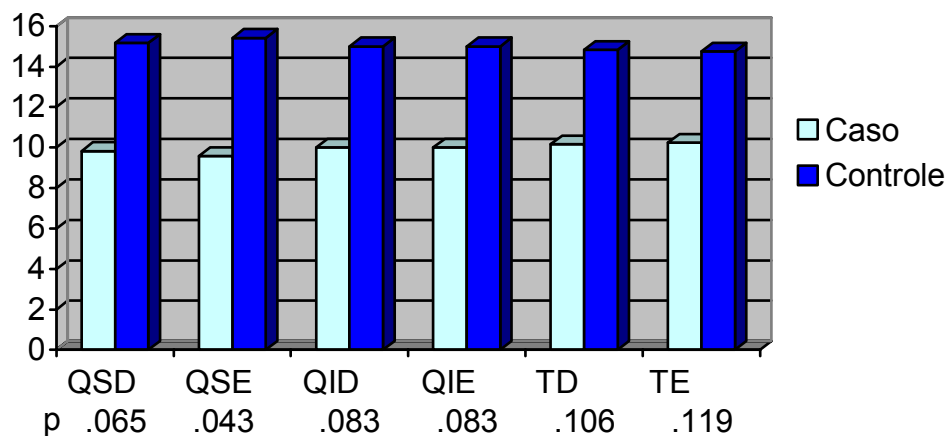
Características demográficas	Casos	Controles
Tamanho da amostra	12	12
Média da Idade	31,75 ($\pm 7,87$)	32,0 ($\pm 10,86$)
Gênero (M:F)	10:2	10:2

Tabela 3 Perfusão casos/controles por regiões

Área	Casos		Controles		Razão controle/caso
	Média	dp	Média	dp	
QSD	194,43	55,76	306,00	212,19	1,573
QSE	193,14	54,54	306,06	216,18	1,587
QID	201,58	59,43	311,44	209,25	1,544
QIE	198,46	58,78	310,61	212,71	1,565
TD	227,10	63,77	344,84	249,06	1,518
TE	226,82	65,59	343,16	235,57	1,512
CFTD	177,94	49,13	304,26	210,79	1,709
CFTE	176,35	48,75	298,39	208,99	1,692
CTOD	186,03	50,66	305,78	213,22	1,643
CTOE	190,01	55,37	310,34	222,52	1,633

Gráfico 1:

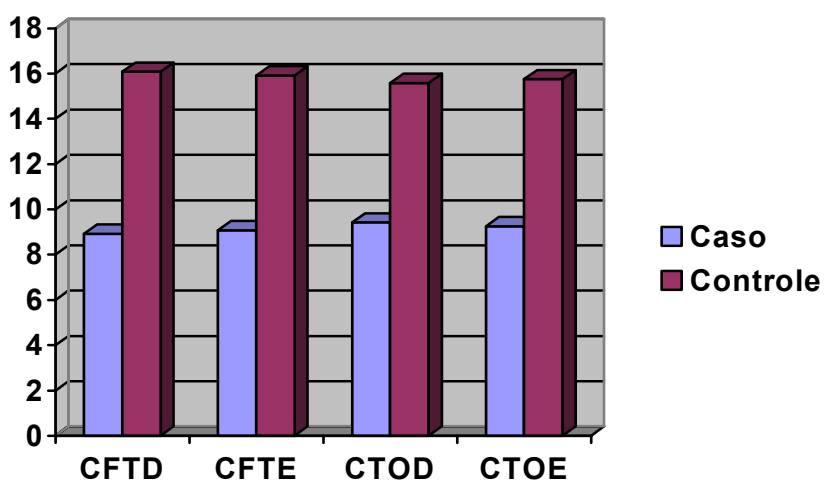
**Rank-médio de medidas de perfusão
(Mann-Whitney)**



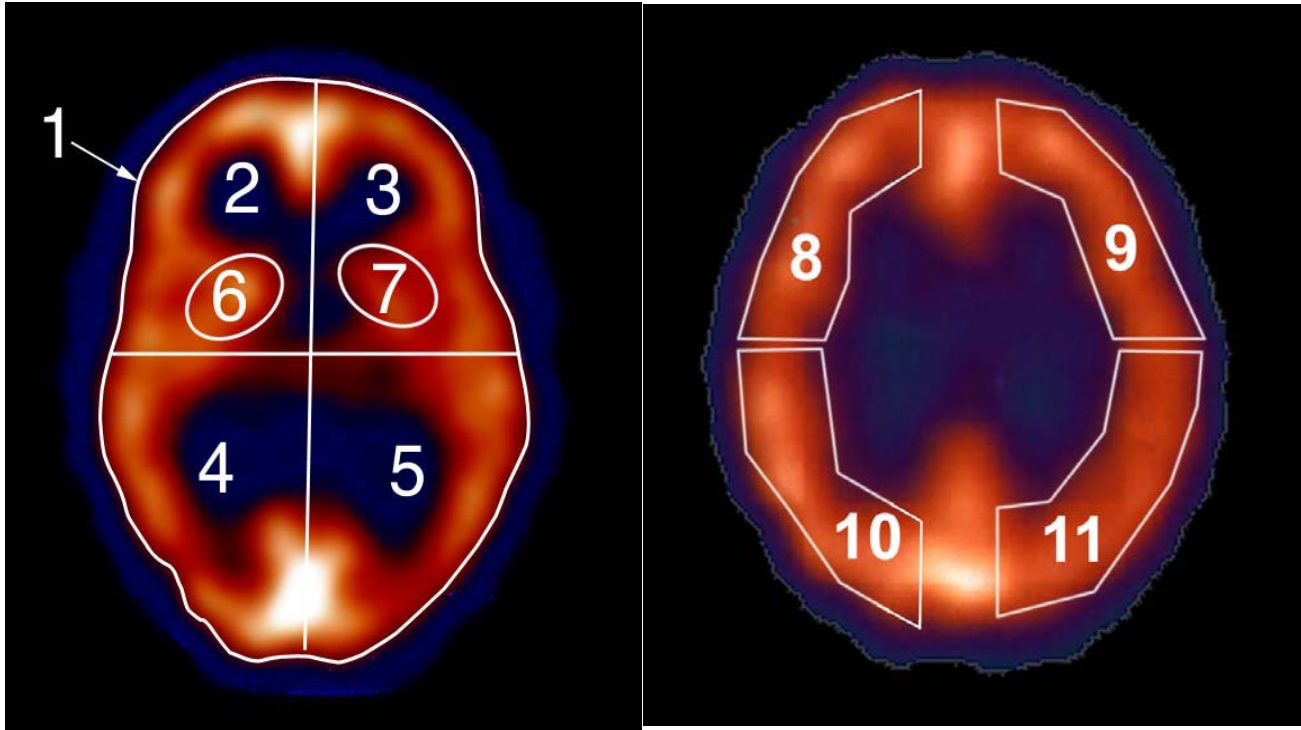
QSD = quadrante superior direito, QSE = quadrante superior esquerdo, QID = quadrante inferior direito, QIE = quadrante inferior esquerdo, TD = tálamo direito, TE = tálamo esquerdo

Gráfico 2:

**Rank-médio de medidas de perfusão cortical
(Mann-Whitney)**



CFTD = cortical fronto-temporal direita, CFTE = cortical fronto-temporal esquerda, CTOD = cortical temporo-occipital Direita, CTOE = cortical temporo-occipital esquerda.



Figuras 1 e 2: Áreas de medida

Legenda: 1=área total, 2=quadrante superior D, 3=quadrante superior E, 4=quadrante inferior D, 5=quadrante inferior E, 6,7=gânglios da base, 8=fatia cortical superior D, 9= fatia cortical superior E, 10= fatia cortical inferior D, 11= fatia cortical inferior E.

Controlled study of regional cerebral blood flow in medication-free schizophrenic patients

Ana Lúcia Baron¹; Paulo Belmonte-de-Abreu²; Eduardo Chachamovich³; Vanessa Pinzon⁴;
Renato Cunha⁵

¹ Psychiatrist, Graduate Program in Clinical Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Psychiatrist, PhD, Assistant Professor, Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³ Resident, Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

⁴ Resident, Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

⁵ Neurologist, Nuclear Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Psychiatry and Nuclear Medicine Services, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence and reprint requests:

Ana Lúcia Duarte Baron (first and corresponding author)

Rua Fabrício Pilar 65/06

90450-040

Porto Alegre, RS

Brazil

Phone: 55 51 330.5830

Fax: 55 51 332.6097

E-mail: anabaron@conex.com.br

Running title: Cerebral perfusion in schizophrenic patients

Controlled study of regional cerebral blood flow in medication-free schizophrenic patients

Abstract

This study assessed differences in the regional cerebral blood flow of Brazilian medication-free schizophrenic (for 2 weeks) and nonschizophrenic individuals.

Methods: Two groups of 12 patients were studied. In one group, subjects fulfilled DSM-IV criteria for schizophrenia and underwent technetium-99m single photon emission computed tomography. Patients from the other group were used as controls, and included subjects submitted to the same exam due to pathologies other than schizophrenia, with no history of psychotic symptoms. Both groups were balanced for age and sex. Bramatti's method for quantification of cerebral areas was used for comparisons between the groups. Wilcoxon-Mann-Whitney test was used to compare nonparametric data, and Student t test was used to compare parametric data. **Results:**

Regions from the left anterior quadrant, right and left fronto-temporal cortical regions, and right and left temporo-occipital regions showed to be significantly less perfused in cases than in controls. There was a tendency towards significance ($0.05 > P > 0.10$) in the right anterior quadrant, and in the right and left posterior quadrants. No difference was found between different thalamic regions and cerebral perfusion alterations.

Conclusions: Our study is in accordance with data presented in the literature, since Brazilian schizophrenic patients presented reduced cerebral blood flow, especially in the cortical regions, when compared to nonschizophrenic patients.

Key words: schizophrenia, regional cerebral blood flow, SPECT.

Introduction

The development of neuroimaging as an alternative for the study of the brain in living human beings has shown structural and functional alterations in schizophrenic patients (1-6). These findings have significantly changed the understanding of the disease.

Schizophrenia is a chronic disease, and it is present in approximately 1% of the population. It is characterized by severe psychotic status, intellectual deterioration, and large degree of incapacitation.

During the past years, many studies have evidenced that biological factors are strongly correlated to schizophrenia; this is in accordance with a multifactorial model of illness. Schizophrenia is now considered a brain disease that severely affects the mind, and is characterized by psychiatric symptoms, cognitive impairment, and involvement of the temporo-limbic areas (2).

However, the pathophysiology of schizophrenia cannot be exclusively associated with the temporo-limbic areas. It also involves other areas, such as basal ganglia, frontal, temporal, and parietal cortices (7-10). Laterality has also been studied in schizophrenia, and revealed right-left asymmetry, with less activity in the left hemisphere (9-11). The finding that different cerebral areas are affected in schizophrenia heavily influenced the contemporary neurobiological theories, which define the disease as a disorder in the cerebral cortical development (12).

Neuroimaging techniques allow us to visualize the structure and the functioning of the human brain (13). In terms of structure, exams such as computed tomography (CT) (currently with third-generation equipment), magnetic resonance imaging (MRI), and magnetic resonance angiography showed to be useful. The study of physiological

and biochemical functions may be carried out through positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), functional magnetic resonance imaging (which allows quantitative measurement of regional blood flow, similarly to PET and SPECT), magnetic resonance spectroscopy (MRS), quantitative electroencephalography, and magnetoencephalography (MEG).

Currently, in Porto Alegre, Brazil, there are seven health care services offering SPECT studies. This technique is among the most affordable and available ones for the functional assessment of the brain. It uses different tracers, such as iodine-123 (I123), and technetium-99m-hexamethyl-propyleneamine-oxime (Tc-99-HMPAO). SPECT findings show a correlation between regional cerebral blood flow at the moment of examination and the cerebral area marked by contrast (14). Increased contrast uptake represents increased blood flow, and low contrast uptake represents decreased blood flow. Additional evidence shows a correlation between regional cerebral blood flow and regional metabolism (extremely increased uptake represents hyperfunctional areas) (14,15).

Since Ingvar & Franzen's classical study, in 1974 (16), most studies about regional cerebral blood flow in schizophrenic patients have consistently shown decreased activity in the frontal cortex. SPECT most common finding in schizophrenia is decreased cerebral blood flow in the patients' frontal lobes (1,17-19). However, other studies failed to detect differences or even evidenced increased frontal activity (1,20,21), as well as hyper- and hypofrontality (22). Other findings include perfusion and metabolic alterations in the basal ganglia and temporal lobes, both hypo- and hyperperfusion, increased and decreased metabolism. Some authors (1,17,23,24) performed studies using cognitive tasks, and found discrete or no alteration in the

cerebral blood flow of schizophrenic patients during the experiment when compared to normal controls (Table 1).

Due to the absence of a specific pattern of blood flow alteration in several pathologies, neuroimaging techniques are usually believed to be of little help in the clinical assessment of patients. However, they provide improved understanding of both the pathophysiology and etiology of schizophrenia and correlate symptomatology and drug actions with the specific brain areas (15,26).

We decided to carry out this study with a sample of Brazilian patients from different ethnic groups. Controls were randomly selected and did not have diagnosis of schizophrenia or history of psychotic symptoms, but presented some symptom that could justify the performance of SPECT. The aim of this study was to determine the difference in the regional cerebral blood flow of nonschizophrenic and schizophrenic individuals (medication-free for 2 weeks), since no similar investigation has been carried out with Brazilian patients until the present moment.

Materials and Methods

Subjects

The patients were selected from both an Outpatient Service and Inpatient Units. Patients were included after being informed of the objectives and risks of the study, and after both the patient and guardian had signed the informed consent form specifically developed for the study and approved by the local Ethics Committee. No patient or guardian refused to take part in the study.

Twelve patients were selected, according to two inclusion criteria: age between 18

and 25 years and diagnosis of schizophrenia in DSM-IV (27). Patients with other psychiatric and clinical diagnoses, risk for suicide, drug abuse, pregnancy, and breast-feeding were excluded.

The assessment was made by a psychiatrist trained in the diagnostic DSM-IV system and in the SCAN (Schedule for Clinical Assessment of Neuropsychiatric Disorders) scale (World Health Organization). The PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) and CGI (Clinical Global Interview) scales were used to assess the severity of the disease.

Twelve controls referred to a Nuclear Medicine Service for SPECT were selected. They presented pathologies other than schizophrenia, and had no history of psychotic symptoms. The groups were balanced for sex and age.

Assessment

SPECT was developed for the obtainment of medical images, and it is based on conventional nuclear medicine, planar scintigraphy, and tomographic reconstruction methods. The images offer functional information about the patient according to the spatial distribution of injected radiopharmaceuticals. In our study, exams were performed by a neurologist certified in nuclear medicine, with more than 15 years of experience in the performance and interpretation of SPECT exams.

In this study, we used a gamma-camera system (Starcam 4000i) coupled to a computer for the performance and analysis of SPECT. We used metastable Tc-99m associated with ethyl-cysteinate-dimer (ECD) as the marker for cerebral perfusion (28). The analysis of results was carried out using a semiautomatic program designed for the acquisition, processing, and quantification of scintigraphic cerebral images. This

program was especially developed for this research project (29), and allows metabolic rate measurement in the quadrants, basal ganglia, and cortical slices (numbered from 1 to 11, according to Figures 1 and 2). This is different from other studies that assess specific regions of interest (ROI), with an area of 5 x 5 pixels (39 mm²), approximately in the center of the selected neuroanatomical structure (30). The program was used in order to avoid subjectivity and to attenuate technical peculiarities, anatomical variables, and functional alterations caused by the diseases.

The metabolic rate measurement was carried out using the following formula:
median count = total ROI count (no. of pixels)/ROI area.

The anatomical regions that correspond to the anterior quadrants include frontal lobe, prefrontal cortex, premotor cortex, motor cortex, superior temporal gyrus, upper portion of the temporal lobe, third ventricle, and structures of the basal ganglia. Posterior quadrants correspond to the temporal horn of the lateral ventricle, lower portion of the temporal lobe, parietal and occipital lobes, and somatosensory cortex. The largest components of the thalamic region or basal ganglia are the caudate nucleus, putamen, and globus pallidus. Regions 8, 9, 10, and 11 correspond to the cerebral cortical regions of a superior section; these regions were named right and left fronto-temporal cortical region and right and left temporo-occipital cortical region, respectively.

Examinations were reconstructed and analyzed by the main investigator, which had performed a 90-hour training program in acquisition, reconstruction and analysis of SPECT exams at the Nuclear Medicine Service. The investigator carried out reliability procedures in the structural neuroimaging examination measurements (computed tomography) (31), as well as test-retest in functional neuroimaging measurements

(SPECT).

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed by SPSS, version 8.0. Wilcoxon-Mann-Whitney test was used for the comparison of nonparametric data, and Student t test was used for the comparison of parametric data.

Results

Demographic characteristics of the sample are described in Table 2. We studied 12 cases and 12 controls; average age was 31.75 ± 7.87 among cases and 32.0 ± 10.86 among controls. No statistical difference was observed between the groups regarding age. Gender distribution was the same for both cases and controls (10 men : 2 women).

Symptom severity in schizophrenic patients was assessed according to the PANSS and CGI scales. On PANSS, items are assessed separately, with scores ranging from 1 to 7, where 1 indicates presence of symptom, and 2 to 7, severity degree. Positive and negative scales range between 7 and 49, and general psychopathology scale, between 16 and 112. Considering items for positive symptoms, median result was 17.33 ± 8.17 . The average for negative symptomatology was 21.0 ± 5.46 , and for general psychopathology, 37.16 ± 13.23 . The 50th percentile, according to data determined by the author (32) corresponds to score 20 in the positive symptom scale, score 22 in the negative symptom scale, and to score 40 in the general psychopathology scale. CGI resulted in an average of 4.5 ± 1.08 , which corresponds to moderate and severe degrees of severity.

In relation to altered cerebral blood flow, we found that schizophrenic patients had significantly lower perfusion than controls (Table 3).

In the analysis of specific cerebral areas, total area was not taken into consideration. Regions of the left anterior quadrant (LAQ-3), right and left fronto-temporal cortical regions (RFTC-8 and LFTC-9), and right and left temporo-occipital cortical regions (RTOC-10 and LTOC-11) showed to be significantly less perfused in cases than in controls. LAQ had an average perfusion of 193.14 ± 54.54 pixels/mm² in cases and 306.06 ± 216.18 pixels/mm² in controls ($P=0.043$). Cortical slices presented the following data: RFTC perfusion of 177.94 ± 49.13 in cases and 304.26 ± 219.72 in controls ($P=0.013$); LFTC perfusion of 176.35 ± 48.75 in cases and 289.39 ± 208.99 in controls ($P=0.018$); RTOC of 186.03 ± 50.66 in cases and 305.78 ± 213.22 in controls ($P=0.033$); and LTOC of 190.01 ± 55.37 in cases and 310.34 ± 222.52 in controls ($P=0.024$). There was a strong tendency to significance ($0.05 > P < 0.10$) in regions 2, 4, and 5, as follows: the right anterior quadrant (RAQ) perfusion was 194.43 ± 55.76 in cases and 306.00 ± 212.19 in controls ($P=0.065$); the right posterior quadrant (RPQ) was 201.58 ± 59.43 in cases and 311.44 ± 209.25 in controls ($P=0.083$); and the left posterior quadrant (LPQ) was 198.46 ± 58.78 in cases and 310.61 ± 212.71 in controls ($P=0.083$). No correlation was found between the areas concerning thalamic regions and altered cerebral blood flow (right thalamus: $P=0.106$; left thalamus: $P=0.119$). Data are shown in Table 3 and in Figures 3 and 4.

Discussion

The first studies on regional cerebral blood flow in schizophrenia (1,16,17) revealed reduced prefrontal cortex activity; in our sample, we found decreased cerebral blood flow in the frontal lobes. In accordance with the literature, the right and left

fronto-temporal cortical areas presented higher statistical significance in our study; these areas also showed increased correlation with altered perfusion. On the other hand, differently from the literature, we did not find any correlation between altered cerebral metabolism at rest in thalamic regions and diagnosis of schizophrenia.

In relation to the areas and their corresponding quadrants, a significant result was obtained only in the LAQ. Russel et al. (10), while examining blood flow in the temporal lobe through SPECT, in order to determine whether there was asymmetry, found that the left temporal lobes of patients with schizophrenia were significantly hypoperfused when compared to controls. The abnormal lateralization of the temporal lobes may be important for the identification of pathophysiological processes in schizophrenia.

Buchsbaum et al. (18), in a study with never-medicated schizophrenic patients and controls, found that schizophrenic patients showed a reduced metabolic rate in the right thalamic region, with a higher loss on the right side than on the left side (asymmetry). When the same authors divided the cerebral area in anterior and posterior segments, they observed decreased perfusion in the left anterior and right posterior regions.

In another study about laterality, Gordon et al. (26) investigated the relationship between SPECT results and scores using the positive and negative symptom scales in schizophrenia. They found an association between increased scores for positive symptomatology and reduced perfusion in the temporal lobe. They also concluded that the presence of auditory hallucinations on examination was correlated with decreased activity in the left temporal lobe, with a predominance of activity in the right temporal lobe. This conclusion had already been reported by Sheppard et al. in 1983 (20). These authors noticed a difference in the indexes of laterality, and suggested a correlation with

altered perfusion in the hemispheres. Patients with more severe symptoms also showed difference in the left/right perfusion.

Studies about blood flow and metabolism performed on patients at rest may contribute to the comprehension of schizophrenia pathophysiology when these measures are obtained in a standardized way and under controlled conditions. Among these conditions, there is the need for a washout period, which was rigorously observed in this study and was in accordance with the literature. Gur & Chin (11) reported that in most works, the washout period ranges from 2 to 4 weeks, since this time period is considered clinically possible and desirable.

Buchsbaum et al. (18) and Andreasen et al. (9) reported that the abnormal perfusion pattern described above is evident in studies carried out on patients experiencing the first episode of schizophrenia. This indicates the existence of a rupture in the normal cerebral process since the onset of the disease, which can not be attributed to treatment or to severity.

Bartlett et al. (30), however, emphasized that medication-free schizophrenic patients can not be classified only by their cerebral metabolism pattern at rest. This is consistent with other studies found in the literature (33), which show that D2-receptor density is not different in normal subjects (controls) and in medication-free schizophrenic patients. So, since no alteration was observed on examination at rest in some cases, further studies were conducted on patients in challenge conditions. The absence of challenge conditions in our study may be considered a limitation. So, we point out the need for using this technique in future studies.

Another possible limitation of the study is the fact that controls, although having been submitted to SPECT, were individuals with pathologies other than psychiatric

disorders. The inclusion of “normal” patients instead of “voluntary subjects” specifically selected for the study may possibly have biased the results in two ways: it could artificially have shown abnormally increased regional cerebral blood flow in “normal” patients, or it could show subthreshold changes in the regional cerebral blood flow of these patients.

We also consider the possibility that the findings were not so significant due to methodological limitations. Measurements were made indirectly, and presented some difficulty in terms of spatial localization of the measured areas. The relatively small size of the sample is another limiting factor; in this case, however, it would lead to a type-2 error, namely failure to detect real differences due to the small sample size. This should be considered in cases of marginal significance ($0.05 > p < 0.10$). In such cases, the usefulness of a greater sample size should be considered. Anyway, there were several differences among cases and controls that could not be accounted to insufficient sample size.

Conclusion

In accordance with data found in the literature, our study showed that our sample of Latin-American (Brazilian) schizophrenic patients present decreased cerebral blood flow, mainly in the cortical regions, when compared to nonschizophrenic individuals. These findings indicate the need for further studies in different situations, such as healthy controls that would otherwise not perform SPECT, and different challenge protocols (cognitive or pharmacological). The development of more specific measurement methods, such as image processing, automated or semi-automated systems, and acquisition protocols, is also important. Besides that, we consider that

larger samples are necessary in order to allow more detailed analyses among different subgroups of patients, according to outcome, clinical response to drugs, family history, labor and delivery complications, etc. Hopefully, these studies would allow a better understanding of the neurochemistry and pathophysiology of schizophrenia; thus, they are strongly recommended. At last, we emphasize that, despite some methodological limitations, this was the first systematic study to compare regional cerebral perfusion differences among Brazilian schizophrenics and controls.

References

1. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:943-958.
2. Abreu P. *Estudo de fatores de risco para esquizofrenia* [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
3. Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996;22(3):197-213.
4. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry*. 1999;46:941-954.
5. Vogele K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, et al. Disturbed gyrification of the prefrontal region in the male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:34-39.
6. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:16-25.
7. Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, et al. Limbic system abnormalities identified using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:522-529.
8. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 1995;378:176-179.

9. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet*. 1997;349:1730-1734.
10. Russell JM, Early TS, Patterson JC, Martin JL, Villanueva-Meyer J, McGee MD. Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. *J Nucl Med*. 1997;38:607-612.
11. Gur R, Chin S. Laterality in functional brain imaging studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999;25(1):141-156.
12. Busatto G, Kerwin R. Esquizofrenia, psicose e os gânglios da base. In: Miguel EC, Rauch SL, Leckman JF. *Neuropsiquiatria dos gânglios da base*. 2nd ed. São Paulo: Lemos Editorial; 1998:279-295. [translated from *The Psychiatric Clinics of North America*]
13. Tamminga CA, Conley RR. The application of neuroimaging techniques to drug development. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 10):3-6.
14. Abreu P, Baron AL, Cunha R, Teruchkin B, Pinto AL. Avaliação do funcionamento cerebral em transtornos mentais. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 1996;16:221-6.
15. Baron AL, Chachamovich E, Pinzon V, Belmonte-de-Abreu P, Brunstein M, Cunha R. Achados iniciais em estudos de SPECT em transtornos mentais severos. *Revista de Psiquiatria do RS*, 1998;20(3):56-60.
16. Ingvar D, Franzen. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1974;50:425-462.
17. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I: Regional cerebral blood flow evidence. *Arch*

Gen Psychiatry. 1986;43:114-124.

18. Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, et al. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):191-199.
19. Schroder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, et al. Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996;19:41-53.
20. Sheppard G, Gruzelier J, Manchanda R, et al. 15O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet*. 1983;2:1448-1452.
21. Catafau AM, Parellada E, Lomeña FJ, et al. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium 99-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med*. 1994;35(6):935-941.
22. Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet*. 1997;349(9067):1735-1739.
23. Buchsbaum MS, Wu JC, De Lisi LE, et al. Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: differences between normal controls and schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1987;22:479-494.
24. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage*. 1999;9:337-342.
25. Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, et al. Effect of antipsychotics on regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17:230-240.

26. Gordon E, Barry RJ, Anderson J, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) measures of brain function in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 1994;28:446-452.
27. American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, D.C., 1994.
28. Hattori N. One-day protocol for cerebral perfusion reserve with acetazolamida. *J Nucl Med*. 1996;37:2057-2061.
29. Bramati IE. *Elaboração e implementação de um programa semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens em SPECT* [monography]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.
30. Bartlett EJ, Brodie JD, Simkowitz P, et al. Effect of a haloperidol challenge on regional brain metabolism in neuroleptic-responsive and nonresponsive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1998;155:337-343.
31. Abreu P, Busnello E, Chaves M, et al. Estudo caso-controle de alterações tomográficas em esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria do RS*. 1995;17(2):112-120.
32. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16:537-545.
33. Farde I, Wiesel FA, Hall H, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G. No D2 receptor increase in PET study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:671-672.

TABLE 1. Studies on Cerebral Perfusion

Study	Technique	Situation	Sample*	Gender (M:F)	Age	Region [‡]	Result	Medication
Andreasen et al. (1)	SPECT	Challenge condition	36 P 15 C	NA [†]	NA	R: PL	↓	13 never-medicated 23 with 3-week washout
Andreasen et al. (9)	PET	Resting	17 P 17 C	10:7 10:7	26±7 26±7	L + R: FL, TL, PL L: CG, OL L + R: TA, CG, CB L: FL R: OL	↓ ↑	Never-medicated
Buchsbaum et al. (18)	PET	Challenge condition	20 P 15 C	19:1 12:3	30±7 28±7	R: TA	↓	Never-medicated
Miller et al. (25)	SPECT	Resting	33 P	20:13	31±8	L: BG	↑	Several drugs
Russel et al. (10)	SPECT	Resting	22 P 22 C	13:9 11:11	32±9 32±6	L: TL	↓	Never-medicated or a 6-week washout
Sabri et al. (21)	SPECT	Resting	24 P 20 C	16:8 8:12	32±10 54±14	None	No differences between P e C	Never-medicated

Schroder et al. (19)	PET	Challenge condition	79 P 47 C	72:7 NA	30±9 30±10	L: TL		↑	>30-day washout
Weinberger et al. (17)	SPECT	Challenge condition	20 P 25 C	NA NA	NA NA	L + R: DLPFC		↑ in controls only	Medication-free

* P: patients; C: controls

† NA: not available

‡ R: right; L: left; FL: frontal lobe; TL: temporal lobe; PL: parietal lobe; OL: occipital lobe; TA: thalamus; CG: cingulate gyrus; CB: cerebellum; BG: basal ganglia; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex.

TABLE 2. Demographic Description of the Sample

Demographic	Cases	Controls
characteristics		
Sample size	12	12
Median age	31.75 (± 7.87)	32.0 (± 10.86)
Gender (M:F)	10:2	10:2

TABLE 3. Perfusion in Cases/Controls According to Regions

Area*	Cases		Controls		Control/case ratio
	Average	SD	Average	SD	
RAQ	194.43	55.76	306.00	212.19	1.573
LAQ	193.14	54.54	306.06	216.18	1.587
RPQ	201.58	59.43	311.44	209.25	1.544
LPQ	198.46	58.78	310.61	212.71	1.565
RT	227.10	63.77	344.84	249.06	1.518
LT	226.82	65.59	343.16	235.57	1.512
RFTC	177.94	49.13	304.26	210.79	1.709
LFTC	176.35	48.75	298.39	208.99	1.692
RTOC	186.03	50.66	305.78	213.22	1.643
LTOC	190.01	55.37	310.34	222.52	1.633

* RAQ: right anterior quadrant, LAQ: left anterior quadrant, RPQ: right posterior quadrant, LPQ: left posterior quadrant, RT: right thalamus, LT: left thalamus, RFTC: right fronto-temporal cortical region, LFTC: left fronto-temporal cortical region, RTOC: right temporo-occipital cortical region, LTOC: left temporo-occipital cortical region.

Legends for figures**FIGURE 1.** Measurement areas.

1 = total area; 2 = right anterior quadrant; 3 = left anterior quadrant; 4 = right posterior quadrant; 5 = left posterior quadrant; 6, 7 = basal ganglia.

FIGURE 2. Measurement areas.

8 = right fronto-temporal cortical region; 9 = left fronto-temporal cortical region; 10 = right temporo-occipital cortical region; 11 = left temporo-occipital cortical region.

FIGURE 3. Average perfusion measurement (Mann-Whitney's test).

RAQ = right anterior quadrant (P=0.065); LAQ = left anterior quadrant (P=0.043); RPQ = right posterior quadrant (P=0.083); LPQ = left posterior quadrant (P=0.083); RT = right thalamus (P=0.106); LT = left thalamus (P=0.119)

FIGURE 4. Average cortical perfusion measurement (Mann-Whitney's test).

RFTC = right fronto-temporal cortical region (P=0.013); LFTC = left fronto-temporal cortical region (P=0.018); RTOC = right temporo-occipital cortical region (P=0.033); LTOC = left temporo-occipital cortical region (P=0.024).

ARTIGO 3

**ALTERAÇÕES DE PERFUSÃO CEREBRAL EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS
COM USO AGUDO DE HALOPERIDOL E OLANZAPINA**

Ana Lúcia Baron, Paulo Belmonte-de-Abreu, Vanessa Pinzon, Eduardo Chachamovich,

Renato Cunha

Serviços de Psiquiatria e Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Ana Lúcia Duarte Baron

Rua Fabrício Pilar, 65/06

CEP 90450-040

Porto Alegre- RS- Brasil

Fone: 51 3305830

Fax: 51 3326097

E-mail: anabaron@conex.com.br

Resumo : As técnicas de investigação em neuroimagem em transtornos mentais vêm se desenvolvendo marcadamente nas últimas décadas. Devido à ausência de padrão específico de alteração perfusional nas diversas patologias, inclusive esquizofrenia, persiste a noção geral de que essas técnicas ajudam pouco no trabalho clínico. Todavia, a neuroimagem já contribui tanto para melhorar o entendimento da fisiopatologia ou etiologia quanto para correlacionar a sintomatologia e ação das drogas com a área cerebral envolvida. No entanto, algum trabalho adicional necessita ser feito para quantificação, comparação e melhor correlação com quadro clínico, o que pode ser feito através do desafio farmacológico.

Palavras-chave: SPECT, esquizofrenia, desafio, neurolépticos

Introdução

A esquizofrenia é uma doença mental crônica que atinge aproximadamente 1% da população e se caracteriza por um quadro psicótico grave e deterioração do funcionamento cognitivo que resulta altamente incapacitante. Apesar do tratamento farmacológico desta patologia ser fundamental para o alívio da sintomatologia e melhora da qualidade de vida, ainda não se sabe qual o efeito diferencial de diferentes drogas neurolépticas a nível agudo e crônico, e a utilidade clínica da determinação do efeito diferencial destes na previsão de resposta ao tratamento.

A compreensão da doença mudou de forma significativa na última década, tendo sua etiologia atribuída a alterações cerebrais, que antecedem a doença e que em alguns casos progridem, e não mais à reação psicológica à situações psicossociais como se acreditava anteriormente. Com o desenvolvimento da neuroimagem como alternativa de estudo cerebral, em seres humanos vivos, surgiram evidências de alterações estruturais e funcionais nesta patologia (Andreasen, 1992; Abreu, 1995; Ward, 1996; Seidman, 1999; Vogelely, 2000; Wright 2000). Estes estudos claramente confirmaram a esquizofrenia como uma doença do cérebro que afeta grandemente a mente, marcada não só por sintomas psiquiátricos como também por déficits de funcionamento cognitivo, tendo um substrato de alterações de desenvolvimento neural de áreas cerebrais têmporo-límbicas (Abreu, 1995).

No entanto, a fisiopatologia da esquizofrenia não pode ser localizada exclusivamente na área têmporo-límbica. É uma doença que envolve muitas e complexas vias neurais, incluindo gânglios da base, córtex frontal, temporal e parietal (Tamminga, 1992; Kawasaki, 1992; Andreasen, 1997; Russel, 1997). Esses achados tiveram uma influência fundamental sobre as teorias neurobiológicas contemporâneas, que modelam a esquizofrenia como um distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral (Busatto, 1998).

Atualmente, o SPECT é a forma de avaliação cerebral funcional mais acessível e mais disponível nos países latino-americanos. O exame utiliza marcadores estáticos de alta energia como o I^{123} IMP ou Tc^{99} HMPAO. Os achados do SPECT demonstram que existe uma correlação entre o fluxo sanguíneo regional cerebral com a área cerebral marcada pelo

contraste. As áreas de maior captação do contraste representam áreas de maior perfusão sanguínea e as de menor captação, o inverso (Baron et al, 1998). Evidências adicionais mostram correlação também de fluxo cerebral regional com metabolismo regional, com as áreas de hipercaptação representando áreas de hiperfunção. (Abreu et al, 1996).

Estudos de Perfusão em Repouso

O principal achado de SPECT em esquizofrenia é a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral nos lobos frontais destes pacientes (Wainberger, 1986; Buchsbaum, 1996). Além da hipofrontalidade, outros achados incluem alterações de perfusão de gânglios basais e de lobos temporais tanto para hipo como hiperperfusão. Buchsbaum et al, em 1999, relataram que estudos de imagem funcional em esquizofrenia, enquanto mostram considerável variação nos achados, tendem a identificar reduzidas taxas metabólicas nas estruturas tálamo-fronto-estriatais. Um estudo com Tomografia por Emissão de Positron (Positron Emission Tomography-PET) realizado por este mesmo grupo (Buchsbaum, 1999), onde foram comparados 33 controles e 27 pacientes esquizofrênicos não medicados, demonstrou diminuição de metabolismo reduzidas em regiões pré-frontais e núcleo caudado. No entanto, em alguns casos, não se observa nenhuma alteração nos exames de repouso (Andreasen, 1992), o que levou ao desenvolvimento de estudos em situação de desafio com testes cognitivos e drogas.

Estudos de Perfusão em Desafio

Weinberger et al (1986) e Buchsbaum et al (1987), em estudos de tarefa cognitiva com aplicação do teste de Winesconsin, e Andreasen et al (1992) com o teste Tower of London, evidenciaram que os esquizofrênicos não apresentavam a capacidade de aumentar o fluxo regional frontal durante a tarefa cognitiva, quando comparados com os controles normais (Roberts, 1993). Esta diferença na ativação cerebral se manteve robusta, mesmo em outros exames que controlaram o efeito de motivação. A pequena diferença em repouso e o aumento desta sob desafio cognitivo nos esquizofrênicos reforçam a necessidade de desenvolvimento e padronização de diferentes condições e paradigmas de coleta de dados adequados a cada patologia a ser investigada. No caso, a situação de desafio cognitivo se mostrou adequada para

a esquizofrenia e não para outros transtornos psiquiátricos. Busatto (1994) demonstrou que, em exames com desafio em indivíduos normais, há aumento do fluxo sanguíneo cerebral no córtex temporal medial esquerdo, frontal inferior esquerdo, cíngulo direito e cerebelo. Apesar da piora da performance do teste de desafio, o grau de medida de ativação temporal medial em esquizofrênicos não é significativamente diferente do encontrado no grupo controle.

O tratamento farmacológico de pacientes esquizofrênicos também pode ser considerado desafio. De acordo com o tipo de medicamento usado, e seu efeito diferencial sobre diferentes famílias de neurorreceptores, provocará diferente repercussão, tanto em termos de perfusão cerebral quanto de sintomatologia clínica.

Efeito de Neurolépticos sobre Perfusão Cerebral

Enquanto é claro que medicações antipsicóticas típicas e atípicas são efetivas na redução da gravidade dos sintomas psicóticos, a compreensão dos mecanismos destes efeitos continua limitada. Inúmeros trabalhos examinam a relação entre o uso de medicação antipsicótica e metabolismo cerebral em pacientes esquizofrênicos (Miller, 1997). Dos antipsicóticos típicos, o haloperidol, uma droga que apresenta afinidade com receptores dopaminérgicos D2 pós-sinápticos, é extensamente utilizado e estudado. Comumente, os pacientes apresentam algumas reações extrapiramidais. O haloperidol se mostra efetivo principalmente no tratamento da sintomatologia positiva da esquizofrenia (alucinações e delírios) sem alterar, contudo, os sintomas negativos, tais como apatia, isolamento social e embotamento afetivo.

Em termos de perfusão cerebral, Buchsbaum et al (1999) observaram aumento nas taxas metabólicas em caudado e putamen de pacientes esquizofrênicos, após o tratamento com haloperidol. Já Matsuda et al (1991) encontraram uma diminuição da hipofrontalidade e supressão da hiperatividade no lobo têmporo-occipito-parietal do hemisfério dominante em pacientes esquizofrênicos, após a administração de haloperidol. Hirschowitz et al (1997), em estudo com baixas doses de haloperidol, demonstraram que a eficácia terapêutica está associada com a diminuição observada nos níveis de ocupação de receptores D2 após a administração da droga.

Os antipsicóticos de nova geração têm perfil farmacológico diferente dos antipsicóticos convencionais, como menor incidência de sintomas extrapiramidais e de acatisia, mínima alteração nos níveis de prolactina sérica, eficácia equivalente em sintomas positivos, eficácia possivelmente maior sobre sintomas negativos e em déficits cognitivos (Kinon, 1996; Tollefson, 1997). A clozapina foi o primeiro destes antipsicóticos, seguido, entre outros, pela olanzapina (Meltzer, 1998).

A olanzapina tem perfil farmacológico amplo, marcado por interações com diversos receptores, principalmente serotoninérgicos. Tal perfil lhe confere propriedades farmacológicas comportamentais, associadas à atividade antipsicótica potente e possivelmente explica o mínimo efeito sobre os sintomas extrapiramidais (Meltzer, 1991 a e b; Tollefson, 1997, Tran, 1997).

Buchsbaum et al (1999) observaram que neurolépticos atípicos afetam de forma menos marcada as taxas metabólicas estriatais; achados estes que seriam consistentes com seu diminuído potencial para efeitos colaterais motores.

Devido à ausência de padrão específico de alteração perfusional nas diversas patologias, inclusive esquizofrenia, persiste a noção geral de que essas técnicas ajudam pouco no trabalho clínico. Todavia, a neuroimagem já começou a contribuir tanto para melhorar o entendimento da fisiopatologia ou etiologia como para correlacionar a sintomatologia e ação das drogas com a área cerebral envolvida (Gordon, 1994). Pode, assim, fornecer subsídios para o aperfeiçoamento de critérios de seleção de sujeitos para diferentes tipos de tratamentos farmacológicos.

O objetivo deste estudo é comparar as variações de perfusão cerebral entre dois grupos de pacientes esquizofrênicos em *wash-out* farmacológico de duas semanas e após a ingestão de dose única de um de dois neurolépticos (haloperidol e olanzapina) em doses equivalentes.

Material e Métodos

Sujeitos

Os pacientes selecionados para o estudo foram oriundos do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e/ou da Unidade de Internação

Psiquiátrica deste mesmo hospital. Somente foram incluídos quando, depois de informados dos objetivos e riscos do estudo, paciente e responsável assinaram sua anuência no termo de consentimento formulado para o estudo e aprovado pela Comissão de Ética do hospital. Nenhum paciente recusou-se a participar do estudo.

Doze pacientes foram selecionados para o estudo, conforme os seguintes critérios de inclusão: idade entre 18 e 55 anos e diagnóstico de esquizofrenia pelo DSM-IV (APA, 1994). Foram excluídos os pacientes com outros diagnósticos psiquiátricos, presença de diagnósticos clínicos, risco de suicídio, uso de drogas, gravidez e amamentação.

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos, cada um composto de 6 sujeitos.

Assessment (Métodos de Aferição)

- (a) medida de perfusão regional cerebral: A perfusão cerebral foi determinada por SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único).

Foi utilizado o aparelho de Gama-Câmara GE (Starcam 4000i) do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre acoplado a um computador para realização e análise dos exames de SPECT. Empregou-se a associação de ^{99m}Tc metaestável e ECD, como marcador da perfusão cerebral. A análise dos exames foi realizada através de um programa semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens cintilográficas cerebrais especialmente desenvolvido o projeto (Bramati, 1997). Permitem a medida do metabolismo em quadrantes, regiões talâmicas e fâcias de córtex (numerados de 1 a 11, conforme figuras 1 e 2). O objetivo de implementação de tal programa foi poder evitar a subjetividade e compensar peculiaridades da técnica, variabilidades anatômicas e alterações funcionais das doenças.

Foram realizados dois exames SPECT em cada paciente ao longo do estudo. O primeiro deles, após uma semana de retirada gradual do esquema terapêutico vigente seguida de duas semanas em *wash-out*. O segundo exame foi realizado 24 horas após o primeiro e depois de 3 horas da administração em dose única de Olanzapina 20 mg (n=6) ou Haloperidol

15 mg (n=6) por via oral. As doses foram estabelecidas a partir de dados da literatura que as indicam como doses equivalentes para o tratamento da esquizofrenia (Meltzer, 1998).

(b) avaliação dos sintomas: Aplicou-se a escala PANSS (*Positive and negative syndrom scale*) e CGI (*Clinical global impresion*) em todos os pacientes para avaliação do grau de severidade do transtorno em condição de *wash-out* farmacológico. A avaliação foi feita por médica psiquiatra treinada na aplicação das escalas diagnósticas DSM-IV (APA, 1994) e SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry – WHO, 1992).

Análise Estatística

A análise estatística de verificação de diferenças de perfusão entre os dois grupos foi executada pelo programa estatístico Statistical Product and Services Solutions (SPSS) versão 8.0. Foram usados os testes de Wilcoxon e Mann-Whitney para comparações não paramétricas e o coeficiente de correlação de Spearman para estudo de correlação da duração da doença com alterações no fluxo sanguíneo cerebral. As diferenças de escores da PANSS e CGI entre os dois grupos foram avaliadas a partir do teste t de Student.

Resultados

As características da amostra em relação a fatores demográficos e clínicos estão descritas na Tabela 1.

No que diz respeito à gravidade de sintomas, avaliadas pelas escalas PANSS E CGI, não houve diferença significativa entre os grupos. Considerando todos os itens da PANSS, o resultado médio foi média $66,8 \pm 23,371$ entre os pacientes que receberam haloperidol e $79,6 \pm 32,323$ entre os que receberam olanzapina (p 0,501). Dividindo a escala nas categorias dos itens, obteve-se média $14,6 \pm 6,58$ para o grupo com haloperidol e $18,2 \pm 10,91$ para os pacientes que receberam olanzapina quanto à sintomatologia positiva (p 0,55); média $19,6 \pm 5,98$ para os pacientes que receberam haloperidol e $22,4 \pm 6,65$ para os que receberam

olanzapina quanto à sintomatologia negativa ($p = 0,509$); e em relação à psicopatologia geral, as médias ficaram $32,6 \pm 12,85$ e $39,0 \pm 15,97$ para os que receberam haloperidol e olanzapina, respectivamente ($p = 0,51$). A CGI resultou média $3,66 \pm 1,03$ para os pacientes que receberam haloperidol e $4,80 \pm 1,48$ para os que receberam olanzapina ($p = 0,46$). Tais dados permitem avaliar que as amostras obtidas foram homogêneas quanto à severidade dos sintomas.

Em relação à alteração de fluxo sanguíneo cerebral, encontrou-se correlação positiva entre antipsicóticos como um todo e aumento de perfusão em região talâmica (área 6 $z = -2,275$ e $p = 0,023$; área 7 $z = -1,961$ e $p = 0,050$). Analisando os fármacos de forma isolada, os mesmos apresentam alterações preferenciais em áreas diferentes: o haloperidol apresentando aumento de perfusão em áreas 6 e 7 (figura 3) e olanzapina apresentando diminuição de perfusão em áreas 2 e 3 (quadrantes anterior direito e esquerdo). Nenhuma modificação perfusional nas 11 áreas isoladas apresentou diferença significativa ($0,096 > p < 0,844$).

Nas posições mais corticais (de 8 a 11), considerando antipsicóticos em geral, houve diferença significativa entre pré e pós-desafio na posição 9 ($p = 0,004$) (figura 4). Já entre os pacientes que receberam olanzapina, só houve diferença significativa entre pré e pós-desafio na posição 8 ($p = 0,030$) e uma tendência forte na posição 9 ($p = 0,061$); entre pacientes que receberam haloperidol, houve somente uma tendência para diferença na posição 8 ($p = 0,093$).

Não houve correlação entre tempo de doença e alteração de fluxo sanguíneo cerebral em nenhuma das medicações (Spearman), tampouco entre dose de contraste injetada, intervalo entre injeção e realização do exame e perfusão cerebral (Spearman).

Discussão

Os dados apresentados neste trabalho sugerem que neurolépticos alteram de forma aguda a perfusão sanguínea cerebral, mais especificamente aumentando o metabolismo em região talâmica ou gânglios da base. Esse resultado apoia os trabalhos de Chakos (1994) e Miller (1997) que descrevem o aumento de perfusão sanguínea em gânglios da base após o uso de antipsicóticos, deixando mais robusta a evidência de que o efeito clínico de neurolépticos ocorre em associação a modificações de circulação regional cerebral e

metabolismo cerebral. Ao mesmo tempo reforça a semelhança de efeitos das duas drogas no cérebro.

Mapeando os efeitos das medicações antipsicóticas, tem-se diferentes tipos de informação. Um dos tipos de informação é sobre os circuitos neuroquímicos afetados pelos antipsicóticos. Miller et al., em 1997, sugeriram que o aumento do metabolismo dos gânglios da base, durante o uso de medicação antipsicótica, comparado a exames de sujeitos não medicados, talvez seja o achado mais consistente, possivelmente pelo aumento de atividade dos receptores dopaminérgicos nas membranas neuronais em consequência do bloqueio crônico de D2 nesta região. A outra hipótese que aventam é de que medicações antipsicóticas aumentam o fluxo sanguíneo em gânglios da base ou outras regiões indiretamente através de conexões neurais. Jernigan et al., 1991, tinham sido os primeiros a descrever o aumento de tamanho de estruturas dos gânglios da base em pacientes cronicamente tratados com medicação antipsicótica. Em 1994, Chakos et al sugeriram que o aumento do gânglios da base poderia ser dose-relacionado com antipsicóticos. Novos trabalhos são necessários para determinar o mecanismo preciso pelo qual ocorre o aumento de fluxo nessas regiões, bem como seus efeitos a médio e longo prazo.

Em relação à análise dos fármacos de forma isolada, os dados referentes ao haloperidol (aumento de perfusão em gânglios da base) também estão de acordo com os achados mais frequentemente relatados na literatura. Buchsbaum et al (1999) relatam que pacientes, após uso de haloperidol, mostram aumento nas taxas metabólicas em putamen e caudado; assim como Bartlett et al (1998), que encontraram aumento no metabolismo de regiões talâmicas, límbicas e estriado após desafio com haloperidol. Atribuem esta resposta a uma possível diferença no circuito cortico-estriado-talâmico, oferecendo suporte para especular que estas vias estão envolvidas na patofisiologia da esquizofrenia (áreas ricas em receptores D2).

Pilowsky et al., 1997, demonstraram a variação quanto ao índice de ocupação dos receptores de dopamina do tipo 2 (D2) dos antipsicóticos atípicos, comparando o índice de ocupação D2 dos diferentes antipsicóticos. A olanzapina, bem como a clozapina, tem índices de ocupação D2 significativamente maiores, quando comparados com antipsicóticos típicos, risperidona, sertindole e remoxipride (Busatto, 1995). Os achados relacionados ao neuroléptico atípico em estudo, a olanzapina, são semelhantes aos encontrados por Travis et al

(1998). Nosso estudo demonstrou redução de perfusão sangüínea em quadrante superior direito e esquerdo, enquanto o grupo de Travis, em estudo de SPECT com olanzapina constatou que a razão da atividade em área frontal e atividade cerebelar (área com pouco ou nenhum receptor 5HT2a) foi menor que a encontrada em voluntários normais, sugerindo alto grau de bloqueio 5HT2a cortical com esta medicação.

No que diz respeito às fatias mais corticais, os achados foram em relação a antipsicóticos como um todo, relacionado com aumento da perfusão nas fatias corticais bilaterais superiores. Busatto, em 1998, observou que os efeitos metabólicos induzidos pelos antipsicóticos também se estenderam dos gânglios da base para as áreas corticais e talâmicas. Estas descobertas apóiam a noção de que os sintomas de esquizofrenia estão relacionados ao distúrbio no funcionamento dos circuitos cortico-estriado-tálamo-corticais no cérebro.

Cabe discutir alguns pontos positivos e negativos deste estudo do ponto de vista metodológico. Dentre os aspectos positivos, merece ser destacado o fato da análise dos exames de SPECT ter sido feita de forma “cega” (isto é, sem que o avaliador soubesse se estava analisando exame em repouso ou após desafio, ou qual era o fármaco utilizado naquele desafio), promovendo maior grau de isenção por parte do avaliador. Outro ponto positivo é a homogeneidade das amostras no que se refere à gravidade da doença. Em relação a aspectos negativos, tem-se que abordar o pequeno tamanho da amostra. Porém, apesar de pequena, os achados foram suficientes para identificar algumas diferenças claras entre os grupos, mas não tão robustos a ponto de possibilitar outros achados mais consistentes. Contudo, o uso de amostras pequenas em estudos de neuroimagem é muito freqüente na literatura. Outra limitação é a possível diferença nas resoluções espaciais dos diferentes instrumentos de medida quantitativa do exame SPECT, onde o presente estudo apresenta maior sensibilidade por quantificar regiões específicas. Isto pode ser a explicação para diferenças entre os achados deste estudo e os encontrados na literatura.

Referências Bibliográficas

- Abreu, P. *Estudo de fatores de risco para esquizofrenia*. Porto Alegre: UFRGS, 1995.
- Abreu, P.; Baron, A.L.; Cunha, R.; Teruchkin, B.; Pinto, A.L. Avaliação do funcionamento cerebral em transtornos mentais. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, 16:221-226, 1996.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th. ed. Washington, D.C., 1994.
- Andreasen, N.C.; O'Leary, D.S.; Flaum, M.; Nopoulos, P.; Watkins, G.L.; Boles Ponto, L.L.; Hichwa, R.D. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet*, 349:1730-1734, 1997.
- Andreasen, N.C.; Rezai, K.; Alliger, R.; Swayze, V.W.; Flaum, M.; Kirchner, P.; Cohen, G.; O'Leary, D.S. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry*, 49:943-958, 1992.
- Baron, A.L.; Chachamovich, E.; Pinzon, V.; Belmonte-de-Abreu, P.; Brunstein, M.; Cunha, R. Achados iniciais em estudos de SPECT em transtornos mentais severos. *Revista de Psiquiatria do RS*, 20(3):56-60, 1998.
- Bartlett, E.J.; Brodie, J.D.; Simkowitz, P.; Schlosser, R.; Dewey, S.L.; Lindenmayer, J.P.; Rusinek, H.; Wolkin, A.; Cancro, R.; Schiffer, W. Effect of a haloperidol challenge on regional brain metabolism in neuroleptic-responsive and nonresponsive schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 155:337-343, 1998.

- Bramatti, I. E. *Elaboração e implementação de um programa semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens em SPECT* [monography]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 1997.
- Buchsbaum, M.S.; Hazlett, E.A.; Haznedar, M.M.; Spiegel-Cohen, J.; Wei, T.C. Visualizing fronto-striatal circuitry and neuroleptic effects in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 395:129-137, 1999.
- Buchsbaum, M.S.; Someya, T.; Teng, C.Y.; Abel, L.; Chin, S.; Najafi, A.; Haier, R.J.; Wu, J.; Bunney, W.E. Jr. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153(2):191-199, 1996.
- Buchsbaum, M.S.; Wu, J.C.; De Lisi, L.E.; Holcomb, H.H.; Hazlett, E.; Cooper-Langston, K.; Kessler, R. Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: differences between normal controls and schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 22:479-494, 1987.
- Busatto, G.F.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Pilowsky, L.S.; David, A.S.; Kerwin, R.W. Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia during verbal memory activation: a ^{99m}Tc-HMPAO single photon emission tomography (SPET) study. *Psychological Medicine*, 24:463-472, 1994.
- Busatto, G.F.; Pilowsky, L.S.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Verhoeff, N.P.L.G.; Kerwin, R.W. Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride-an ¹²³I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology*, 1995; 117:55-61.

- Busatto, G.; Kerwin, R. Esquizofrenia, psicose e os gânglios da base. In: Miguel, E.C.; Rauch, S.L.; Leckman, J.F. *Neuropsiquiatria dos gânglios da base*. 2nd ed. São Paulo: Lemos Editorial ; 1998:279-295. [translated from *The Psychiatric Clinics of North America*]
- Chakos, M.H.; Lieberman, J.A.; Bilder, R.M.; Borenstein, M.; Lerner, G.; Bogerts, B.; Wu, H.; Kinon, B.; Ashtari, M. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 151(10):1430-1436, 1994.
- Gordon, E.; Barry, R.J.; Anderson, J.; Fawdry, R.; Yong, C.; Grunewald, S.; Meares, R.A. Single photon emission computed tomography (SPECT) measures of brain function in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 28:446-452, 1994.
- Hirschowitz, J.; Hitzemann, R.; Vallabhajosula, S. SPECT studies of D2 occupancy in low-dose haloperidol treatment [letter; comment]. *American Journal of Psychiatry*, 154(5):715-716, 1997.
- Jernigan, T.L.; Zisook, S.; Heaton, R.K.; Moranville, J.T.; Hesselink, J.R.; Braff, D.L. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48(10):881-890, 1991.
- Kawasaki, Y.; Suzuki, M.; Maeda, Y.; Urata, K.; Yamaguchi, N.; Matsuda, H.; Hisada, K.; Suzuki, M.; Takashima, T. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241:195-200, 1992.
- Kinon, B.; Lieberman, J.A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*, 124:2-34, 1996.

- Matsuda, H.; Jibiki, I.; Kinuya, K.; Kinuya, S.; Shuke, N.; Sumiya, H.; Tonami, N.; Hisada, K.
Tc-99m HMPAO SPECT analysis of neuroleptic effects on regional brain function.
Clinical Nuclear Medicine, 16(9):660-664, 1991.
- Meltzer H. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin*,
17:263-287, 1991.
- Meltzer, H.; Fatemi, H. Treatment of schizophrenia. In: Schatzberg, A.F.; Nemeroff, C.B.
(ed.). *The American Psychiatry Press textbook of psychopharmacology*. Washington
D.C.: American Psychiatry Press, 1998:747-774.
- Meltzer, H.; Nash, J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacological
Reviews*, 43:587-604, 1991.
- Miller, D.D.; Andreasen, N.C.; O'Leary, D.S.; Rezai, K.; Watkins, G.L.; Ponto, L.L.; Hichwa,
R.D. Effect of antipsychotics on regional cerebral blood flow measured with positron
emission tomography. *Neuropsychopharmacology*, 17:230-240, 1997.
- Pilowsky, L.S.; O'Connell, P.; Davies, N.; Busatto, G.F.; Costa, D.C.; Murray, R.M.; Ell, P.J.;
Kerwin, R.W. In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel
atypical antipsychotic drug sertindole - a 123I IBZM single photon emission tomography
(SPET) study. *Psychopharmacology*, 130(2):152-158, 1997.
- Roberts, G.W. ; Leigh, P.N.; Weinberger, D.R. *Neuropsychiatric disorders*. London: Mosby
Europe Limited, 1993. Section 4, chapter 14.
- Russell, J.M.; Early, T.S.; Patterson, J.C.; Martin, J.L.; Villanueva-Meyer, J.; McGee, M.D.
Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. *Journal of Nuclear Medicine*,
38:607-612, 1997.

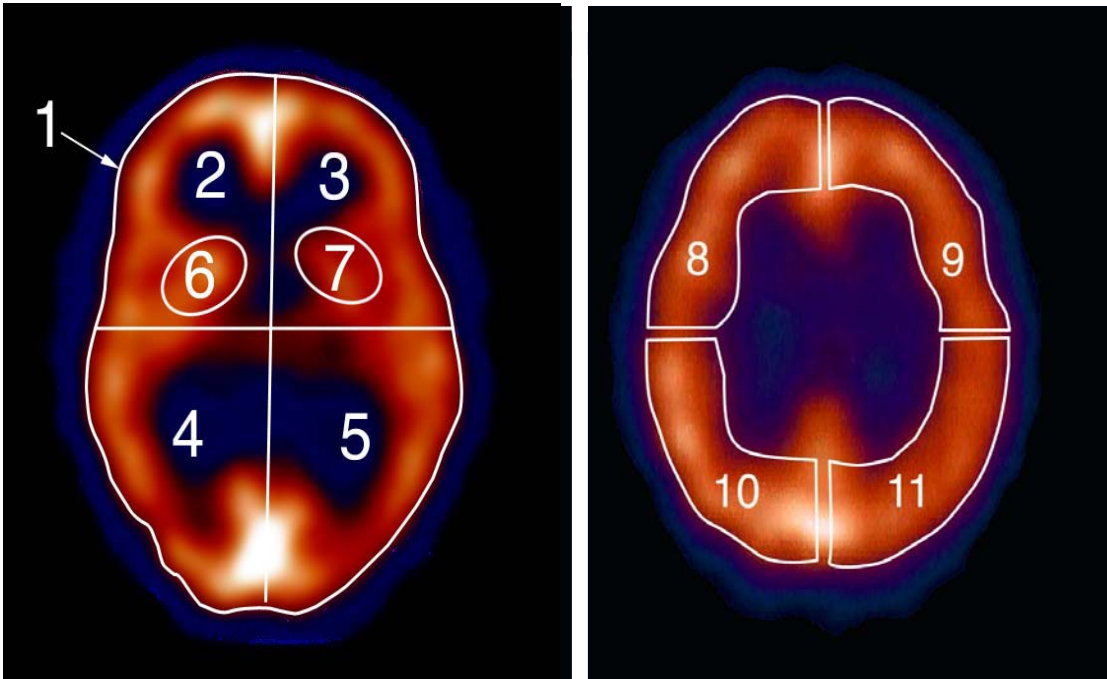
- Seidman, L.J.; Faraone, S.V.; Goldstein, J.M.; Goodman, J.M.; Kremen, W.S.; Toomey, R.; Tourville, J.; Kennedy, D.; Makris, N.; Caviness, V.S.; Tsuang, M.T. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biological Psychiatry*, 46:941-954, 1999.
- Tamminga, C.A.; Thaker, G.K.; Buchanan, R.; Kirkpatrick, B.; Alphas, L.D.; Chase, T.N.; Carpenter, W.T. Limbic system abnormalities identified using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 49:522-529, 1992.
- Tollefson, G.D.; Beasley, C.M. Jr; Tran, P.V.; Street, J.S.; Krueger, J.A.; Tamura, R.N.; Graffeo, K.A.; Thieme, M.E. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry*, 154(4):457-465, 1997.
- Tran, P.V.; Hamilton, S.H.; Kuntz, A.J.; Potvin, J.H.; Andersen, S.W.; Beasley, C. Jr;Tollefson, G.D. Estudo duplo-cego comparativo entre olanzapina e risperidona no tratamento da esquizofrenia e de outros transtornos psicóticos. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17:407-418, 1997.
- Travis, M.J.; Busatto, G.F.; Pilowsky, L.S.; Mulligan, R.; Acton, P.D.; Gacinovic, S.; Mertens, J.; Terriere, D.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Kerwin, R.W. 5-HT_{2A} receptor blockade in patients with schizophrenia treated with risperidone or clozapine. A SPET study using the novel 5-HT_{2A} ligand 123I-5-I-R-91150. *British Journal of Psychiatry*, 173:236-241, 1998.
- Vogele, K.; Schneider-Axmann, T.; Pfeiffer, U.; Tepest, R.; Bayer, T.A.; Bogerts, B.; Honer,

- W.G.; Falkai, P. Disturbed gyrification of the prefrontal region in the male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. *American Journal of Psychiatry*, 157:34-39, 2000.
- Ward, K.E.; Friedman, L.; Wise, A.; Schulz, S.C. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22(3):197-213, 1996.
- Weinberger, DR; Berman KF; Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I: Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43:114-124, 1986.
- World Health Organization. *Division of Mental Health*. SCAN - Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. Geneva: World Health Organization, 1992.
- Wright, I.C.; Rabe-Hesketh, S.; Woodruff, P.W.; David, A.S.; Murray, R.M.; Bullmore, E.T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2000;157:16-25.

Tabela 1 . Descrição demográfica da amostra

Paciente	Sexo	Idade	Tempo de doença	Medicações em uso (mg/dia)	HF de Transt. Psiquiátrico	PANSS			CGI (1-7)
						+	-	geral	
1	M	22	2 anos	Pimozide 6 Lítio 900	+	34	29	60	7
2	M	33	16 anos	Slp 800 Clpz 50	+	18	15	38	4
3	M	31	9 anos	Lvmpz 100 Hlp 2,5	-	7	20	19	4
4	M	37	14 anos	Slp 800	-	8	16	24	3
5	M	36	10 anos	Slp 1000	+	19	29	47	5
6	M	43	15 anos	Clpz 300	+	8	14	19	3
7	M	25	3 anos	nenhuma	+	24	24	52	5
8	M	22	3 anos	Lítio 1500 Clpz 200	+	22	19	43	4
9	F	46	14 anos	Trdz 100 Brmzp 6	-	9	15	28	4
10	M	29	6 anos	Dzp 10 Flxt 40 Flfz 1 amp 21/21 d	-	16	27	30	5
11	M	32	17 anos	Lvmpz 10	-	21	21	40	5
12	F	24	8 anos	nenhuma	+	22	23	46	5

Slp = sulpiride; Clpz = clorpromazina; Lvmpz = levomepromazina; Hlp = haloperidol; Dzp = diazepam; Flxt = fluoxetina; Flfz = flufenazina; Trdz = tioridazina; Brmzp = bromazepan; N/A = not available.



Figuras 1 e 2: Áreas de medida

Legenda: 1=área total, 2=quadrante anterior D, 3=quadrante anterior E, 4=quadrante posterior D, 5=quadrante posterior E, 6,7=regiões talâmicas D e E, 8=cortical-fronto temporal D, 9= cortical-fronto temporal E, 10=cortical têmpero-occipital D, 11= cortical têmpero-occipital E

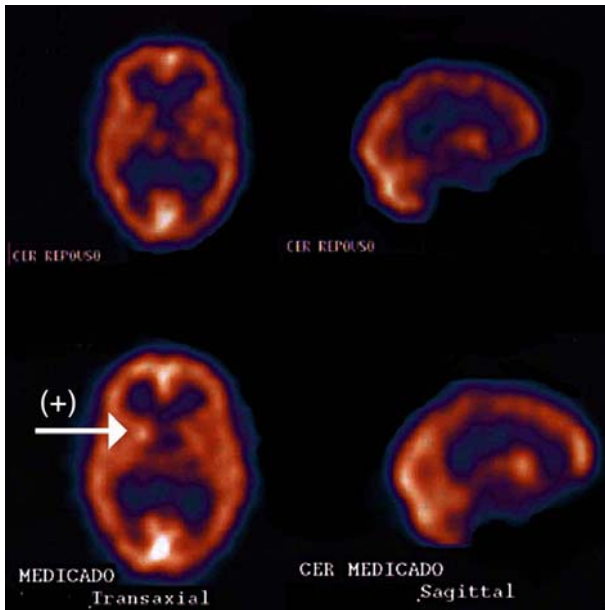


Figura 3:
Aumento de perfusão em região talâmica
após desafio com haloperidol

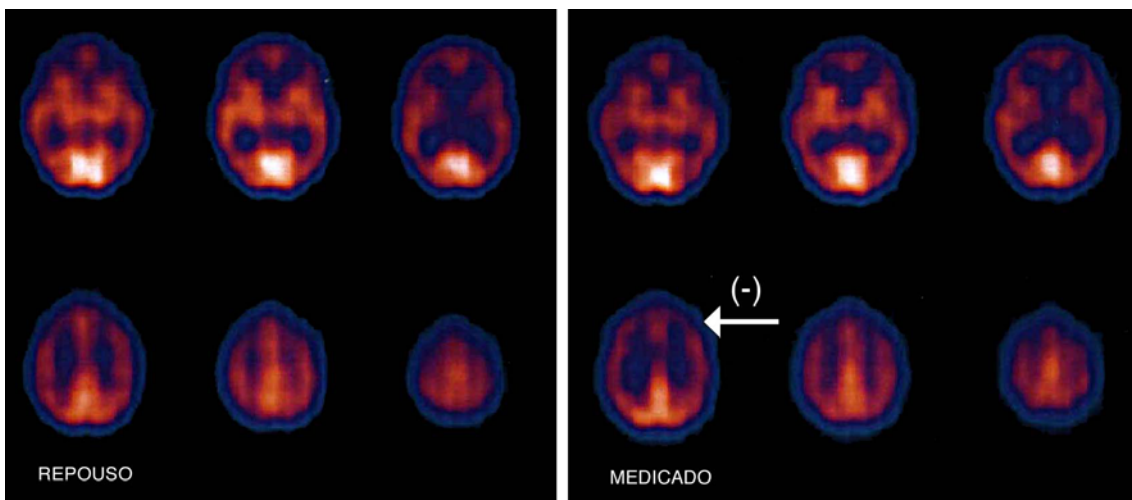


Figura 4: Redução de perfusão em fatias corticais anteriores após desafio (no caso após olanzapina)

**Cerebral perfusion alterations in schizophrenic patients with acute use of haloperidol
and olanzapine**

Ana Lúcia Baron, Paulo Belmonte-de-Abreu, Vanessa Pinzon, Eduardo Chachamovich,
Renato Cunha

Correspondence and reprint requests:

Ana Lúcia Duarte Baron

Rua Fabrício Pilar 65/06

90450-040

Porto Alegre, RS

Brazil

Phone: 55 51 330.5830

Fax: 55 51 332.6097

E-mail: anabaron@conex.com.br

Abstract

Neuroimaging studies about mental disorders have remarkably increased in the last few decades. The general idea that neuroimaging does not help clinical diagnosis still persists, since there is no specific pattern for perfusion alterations in several diseases, including schizophrenia. However, neuroimaging contributes to the improved comprehension of physiopathology or etiology of schizophrenia, and also helps to correlate symptoms and drug action with the analyzed brain region. Nevertheless, additional studies are necessary in order to quantify, compare, and establish a better correlation with the clinical status, which may be achieved by pharmacological challenge.

Key words: SPECT, schizophrenia, challenge, neuroleptic drugs.

Schizophrenia is a chronic mental disorder that affects approximately 1% of the population. It is characterized by a severe psychotic status and deterioration of cognitive functions, resulting in pronounced incapacitation. Although medication is essential to alleviate the symptoms of the disease and improve the quality of life of patients, little is known about the differential effect of acute and chronic use of distinct neuroleptic drugs and the importance of determining the differential effect of these drugs on the anticipation of treatment responses.

The perception of the disorder has significantly changed through the last decade. The etiology of schizophrenia is now attributed to cerebral alterations, which occur before the onset of the disease and, in some cases, progress differently from the former assumption that the psychological reaction to psychosocial situations were the triggering mechanisms of the disease. With the advent of neuroimaging as an alternative for cerebral studies on living human subjects, some evidence of structural and functional alterations started to arise (Andreasen et al., 1992; Abreu, 1995; Ward et al., 1996; Seidman et al., 1999; Vogelely et al., 2000; Wright et al., 2000). These studies clearly confirmed that schizophrenia is a brain disease that strongly affects the mind, being characterized by psychiatric symptoms and also reduced cognitive functioning, and presenting neural development alterations in temporal and limbic areas (Abreu, 1995).

However, the pathophysiology of schizophrenia may not be exclusively located in the temporal and limbic areas. Schizophrenia involves several complex neural pathways, such as basal ganglia, frontal, temporal and parietal cortices (Tamminga et al., 1992; Kawasaki et al., 1992; Andreasen et al., 1997; Russel et al., 1997). These findings had an enormous impact on contemporary neurobiological theories, which define schizophrenia as a cerebral cortical development disorder (Busatto et al., 1998).

Nowadays, SPECT is the most accessible and available form of brain function assessment in Latin-American countries. This kind of tomography uses tracers such as iodine-123 and (99mTc) HMPAO. SPECT findings show that there is a correlation between regional cerebral blood flow and the brain area marked with the contrast agent. Contrast uptake is enhanced in areas with higher blood perfusion, and suppressed in areas with lower blood perfusion (Baron et al., 1998). Additional evidence shows a correlation between regional cerebral blood flow, with regional metabolic activity, and excess uptake areas that represent hyperfunctional regions (Abreu et al., 1996).

Perfusion Studies at Rest

SPECT major finding is the reduction of cerebral blood flow in the frontal lobes of schizophrenic patients (Weinberger et al., 1986; Buchsbaum et al., 1996). In addition to hyperfrontality, other findings include perfusion alterations in basal ganglia and temporal lobes either through hypoperfusion or hyperperfusion. Buchsbaum et al. (1999) reported that functional imaging studies on schizophrenia whose findings are remarkably distinct tend to show reduced metabolic rates in the thalamo-fronto-striate structures. A study using positron emission tomography (PET), conducted by the same group (Buchsbaum, 1999), compared 33 control subjects and 27 non-medicated schizophrenic patients, and revealed reduced metabolism in prefrontal regions and caudate nucleus. However, in some cases, there was no alteration in the perfusion studies at rest (Andreasen, 1992), which encouraged the development of studies in challenge conditions using cognitive tests and drugs.

Perfusion Studies with Challenge

Weinberger et al. (1986) and Buchsbaum et al. (1987), in cognitive task analysis using Wisconsin Card Sorting Test, and Andreasen et al. (1992), using the Tower of London (TOL) test, found that schizophrenic patients do not have the ability to increase regional frontal blood flow during a cognitive task when compared to control subjects (Roberts et al., 1993). Such difference in brain activation was substantial even in other tests targeted at controlling the motivational effect. The difference between the results obtained from schizophrenic patients at rest and those observed in challenge conditions enhance the necessity that distinct conditions and paradigms for adequate data collection be developed and standardized, thus allowing investigative research on the target disease. In this case, the cognitive challenge situation was adequate for schizophrenia but inadequate for other psychiatric disorders. Busatto et al. (1994) showed that there is increased cerebral blood flow in the left medial temporal and left inferior frontal cortices, right cingulum, and cerebellum in challenge tasks performed on healthy individuals. Although the challenge task shows worsened performance when used with schizophrenic patients, the measurement level of medial temporal activation is not significantly different from that obtained in the control group.

The pharmacological treatment of schizophrenic patients may also be considered a challenge. According to the type of medication used and its differential effect on different types of neuroreceptors, there will be different consequences in terms of cerebral perfusion and clinical symptoms.

Effect of Neuroleptic Drugs on Cerebral Perfusion

While typical and atypical antipsychotic drugs continue to efficiently reduce the severity of psychotic symptoms, the understanding of the mechanisms comprised by their

effects is still limited. Several studies investigate the relationship between the use of antipsychotic medication and brain metabolism in schizophrenic patients (Miller et al., 1997). Among typical antipsychotic drugs, haloperidol – a drug that shows close affinity with D2 postsynaptic dopaminergic receptors – is widely used and studied. In general, patients present some extrapyramidal side effects. Haloperidol is especially efficient in the treatment of positive symptoms of schizophrenia (hallucinations and delirium) without modifying the negative symptoms, such as apathy, social seclusion, and emotional desensitization.

In terms of cerebral perfusion, Buchsbaum et al. (1999) observed an increase in metabolic rates in the caudate and putamen of schizophrenic patients after haloperidol therapy. Matsuda et al. (1991) found a reduction in hyperfrontality and hyperactivity suppression in the temporo-parieto-occipital lobe of the dominating hemisphere in schizophrenic patients after the administration of haloperidol. Hirschowitz et al. (1997), in a study that used low-dose haloperidol, showed that therapeutic efficiency is associated with the reduction observed in the levels of D2 receptor occupancy after drug administration.

New generation antipsychotics have a different pharmacological profile from conventional antipsychotic drugs, presenting lower incidence of extrapyramidal side effects and akathisia, minimal alteration in serum prolactin, equivalent efficiency on positive symptoms, and possibly higher efficiency on negative symptoms and on cognitive deficits (Kinon & Lieberman, 1996; Tollefson et al., 1997). The first antipsychotic in this series was clozapine, followed by olanzapine, among others (Meltzer & Fatemi, 1998).

Olanzapine has a broad pharmacological profile, characterized by interactions with several receptors, especially serotonergic receptors. This profile confers olanzapine behavioral properties, associated with powerful antipsychotic activity, and possibly explains the minimal

effect on extrapyramidal side effects (Meltzer, 1991; Metlzer & Nash, 1991; Tollefson et al., 1997; Tran et al., 1997).

Buchsbaum et al. (1999) observed that atypical neuroleptic drugs affect striatal metabolic rates in a less remarkable fashion; these findings are consistent with the reduced potential for the motor side effects of neuroleptic drugs.

The general idea that neuroimaging does not help clinical diagnosis still persists, since there is no specific pattern for perfusion alterations in several diseases, including schizophrenia. However, neuroimaging contributes to the improved comprehension of pathophysiology or etiology of schizophrenia, and also helps to correlate symptoms and drug action with the analyzed brain region (Gordon et al., 1994). This way, criteria for the selection of individuals concerning different types of pharmacological treatments should be improved.

This study aims at comparing cerebral perfusion variations between two groups of schizophrenic patients using a two-week pharmacological washout period after the single administration of either haloperidol or olanzapine in equivalent dosage.

Materials and Methods

Subjects

Patients were selected from the Schizophrenia Outpatient Clinic and/or Psychiatric Inpatient Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients were only included in the study after being informed about its objectives and risks. Both patients and their guardians had

to sign a consent form approved by the Ethics Committee of the hospital. No patients refused to participate in the study.

Twelve patients were selected according the following inclusion criteria: age between 18 and 55 years and diagnosis of schizophrenia made by the DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Patients diagnosed with other psychiatric disorders, presenting clinical symptoms or suicidal tendencies were not included in the study. Drug-addicted, pregnant individuals, and nurturing mothers were also excluded.

Patients were randomly placed into two groups (six subjects in each).

Assessment Methods

a) Assessment of regional cerebral perfusion. Cerebral perfusion was assessed by single photon emission computed tomography (SPECT).

The gamma-camera GE (Starcam 4000i) equipment, available from the Nuclear Medicine Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, was connected to a computer and used for SPECT analysis. A combination of metastable ^{99m}Tc and ECD was used as cerebral perfusion tracer. The results of the analysis were assessed through a semiautomatic program especially designed for the study, which allowed obtaining, processing and quantifying brain scintigraphic images (Bramati, 1997). This program allows measurement of metabolic rates by dividing the brain into quadrants, thalamic regions, and cortical slices (numbered 1 through 11, as shown in Figures 1 and 2). The implementation of this program aimed at attenuating subjectivity and peculiarities regarding the technique itself, anatomical variations, and functional alterations caused by the diseases.

Two SPECT analyses per patient were performed during the study. The first analysis was made one week after the gradual weaning from the current therapy, followed by a two-week washout period. The second analysis was conducted 24 hours after the first one, and after 3 hours of single-dose oral administration of olanzapine (20 mg; n=6) or haloperidol (15 mg; n=6). The doses were established through data collected from the literature, which recommends equivalent dosage of these drugs for the treatment of schizophrenia (Meltzer & Fatemi, 1998).

b) Assessment of symptoms. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Clinical Global Impression (CGI) were used on all patients to evaluate the severity of the disorder in the pharmacological washout period. The assessment was made by the same psychiatrist, who attended a specific training program on the application of DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) and SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry) (World Health Organization, 1992) diagnostic scales.

Statistical Analysis

The statistical analysis used to evaluate perfusion differences between both groups was carried out by the Statistical Product and Services Solutions (SPSS) version 8.0. software program. Wilcoxon-Mann-Whitney rank sum tests were used for nonparametric comparisons, and the Spearman's rank correlation test was used for establishing a correlation between the duration of the disease and alterations in the cerebral blood flow. The PANSS and CGI score differences between both groups were assessed by the Student t-test.

Results

The characteristics of the sample regarding demographic and clinical factors are shown in Table 1.

There was no significant difference between groups as to the severity of symptoms, assessed by the PANSS and CGI scales. Mean PANSS scores were 66.8 ± 23.371 in the haloperidol group, and 79.6 ± 32.323 among olanzapine patients ($P=0.501$). PANSS positive subscale presented a mean of 14.6 ± 6.58 for the group who received haloperidol, and 18.2 ± 10.91 for the group who received olanzapine ($P=0.55$); the negative subscale presented a mean of 19.6 ± 5.98 for those who received haloperidol, and 22.4 ± 6.65 for those receiving olanzapine ($P=0.509$). In terms of PANSS general psychopathology subscale, the mean for patients who received haloperidol and olanzapine was respectively 32.6 ± 12.85 and 39.0 ± 15.97 ($P=0.51$). CGI presented a mean of 3.66 ± 1.03 for patients who received haloperidol and 4.80 ± 1.48 for those who received olanzapine ($P=0.46$). These data show that the obtained samples were homogenous as to the severity of symptoms.

As far as the alteration of cerebral blood flow is concerned, there was a positive correlation between antipsychotics as a whole and increased perfusion in the thalamic region (area 6 $z=-2.275$ and $P=0.023$; area 7 $z=-1.961$ and $P=0.050$). By analyzing both drugs separately, preferential alterations in different areas were found: haloperidol had a higher perfusion in areas 6 and 7 (Figure 3) while olanzapine had a lower perfusion in areas 2 and 3 (right and left anterior quadrants). Changes in perfusion in the 11 isolated areas did not show significant difference ($0.096 > p < 0.844$).

In the cortical areas (8 through 11), considering antipsychotics as a whole, there was a significant prechallenge and postchallenge difference in position 9 ($P=0.004$) (Figure 4).

Among patients who received olanzapine, there was significant difference between prechallenge and postchallenge only in position 8 ($P=0.030$) and a strong tendency in position 9 ($P=0.061$); patients who received haloperidol showed a tendency towards significant difference in position 8 ($P=0.093$).

There was no correlation between the duration of the illness and alteration in the cerebral blood flow in any of the studied drugs, or between the injected contrast dose, interval between injection and examination and cerebral perfusion (Spearman's test).

Discussion

The data presented in this study suggest that neuroleptic drugs acutely affect cerebral blood perfusion, by specifically increasing the metabolic activity in the thalamic region or basal ganglia. This result is in agreement with the studies conducted by Chakos et al. (1994) and Miller et al. (1997), who described increased blood perfusion in basal ganglia after the use of antipsychotics, which corroborates the evidence that the clinical effect of neuroleptic drugs is associated with alterations in regional cerebral blood flow and cerebral metabolism. At the same time, this result reinforces the similar effects of haloperidol and olanzapine on the brain.

By mapping the effects of antipsychotic drugs, we obtain different kinds of information (e.g.: neurochemical circuits affected by antipsychotics). Miller et al. (1997) suggested that the increased metabolic activity of basal ganglia during the use of antipsychotic drugs may be the most consistent finding when compared to the exams of non-medicated individuals, possibly due to the increased activity of dopaminergic receptors in neuronal membranes as a result of a chronic D2 blockade in this region. Another hypothesis is that antipsychotic drugs indirectly increase the blood flow in basal ganglia or other regions

through neural connections. Jernigan et al. (1991) were the first to describe the increase in the size of basal ganglia structures in patients chronically treated with antipsychotics. In 1994, Chakos et al. suggested that the increase in the size of basal ganglia may be related to antipsychotic doses. New studies are necessary to determine the precise mechanisms through which blood flow is increased in these regions, as well as their effects on the medium and long run.

As to the isolated assessment of antipsychotics, the data on haloperidol (increase in the perfusion of basal ganglia) are also in agreement with the most recent findings in the literature. Buchsbaum et al. (1999) report that patients have increased metabolic rates in caudate and putamen after the use of haloperidol; Bartlett et al. (1998) found increased metabolic rates in the thalamic, limbic and striatal regions after haloperidol challenge. In this case, the response may be attributed to a possible difference in the cortico-striato-thalamic circuit, providing an opportunity to investigate whether these pathways are involved in the pathophysiology of schizophrenia (areas rich in D2 receptor).

Pilowsky et al. (1997) showed D2 receptor occupancy variation in different atypical antipsychotics, by comparing the D2 occupancy level in different antipsychotics. Olanzapine and clozapine have significantly higher occupancy levels when compared to typical antipsychotics, risperidone, sertindole and remoxipride (Busatto, 1995). The findings related to the atypical neuroleptic drug – olanzapine – are similar to those reported by Travis et al. (1998). Our study showed a reduction in blood perfusion in the right and left anterior quadrant whereas the Travis group, treated with olanzapine, revealed that frontal area activity and cerebellar activity (area with little or no 5HT_{2a} receptor) was lower than that observed in healthy volunteers, suggesting a high level of 5HT_{2a} cortical blockade.

As to the cortical slices, the findings were related to antipsychotics as a whole, being associated with an increase in the perfusion of anterior bilateral cortical slices. Busatto (1998) observed that the metabolic effects induced by antipsychotics also extended to basal ganglia in the cortical and thalamic regions. These findings support the idea that schizophrenia symptoms are associated with a malfunction of cortico-striato-thalamo-cortical circuits in the brain.

It is important to discuss some positive and negative aspects of this study in terms of methodology. The positive aspects include the blind nature of SPECT analysis, that is, evaluators did not know whether they were assessing an at-rest or a postchallenge task, or which drug was used for that challenge. Another positive aspect is sample homogeneity in relation to the severity of the disease.

One of the negative aspects is related to the reduced sample size. In spite of this, the findings allowed us to identify some clear differences between groups; obviously, the results were not so consistent as expected. Nevertheless, the use of small-sized samples in neuroimaging studies has been frequently reported in the literature. Another limitation is the possible difference as to the spatial resolution of the quantitative SPECT analysis, where the present study shows higher sensitivity due to the quantification of specific regions. This may explain the differences between the findings of this study and those reported in the literature.

References

- Abreu, P. *Estudo de fatores de risco para esquizofrenia* [dissertation]. Porto Alegre: UFRGS, 1995.
- Abreu, P.; Baron, A.L.; Cunha, R.; Teruchkin, B.; Pinto, A.L. Avaliação do funcionamento cerebral em transtornos mentais. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, 16:221-226, 1996.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, D.C., 1994.
- Andreasen, N.C.; O'Leary, D.S.; Flaum, M.; Nopoulos, P.; Watkins, G.L.; Boles Ponto, L.L.; Hichwa, R.D. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet*, 349:1730-1734, 1997.
- Andreasen, N.C.; Rezaei, K.; Alliger, R.; Swayze, V.W.; Flaum, M.; Kirchner, P.; Cohen, G.; O'Leary, D.S. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry*, 49:943-958, 1992.
- Baron, A.L.; Chachamovich, E.; Pinzon, V.; Belmonte-de-Abreu, P.; Brunstein, M.; Cunha, R. Achados iniciais em estudos de SPECT em transtornos mentais severos. *Revista de Psiquiatria do RS*, 20(3):56-60, 1998.
- Bartlett, E.J.; Brodie, J.D.; Simkowitz, P.; Schlosser, R.; Dewey, S.L.; Lindenmayer, J.P.; Rusinek, H.; Wolkin, A.; Cancro, R.; Schiffer, W. Effect of a haloperidol challenge on regional brain metabolism in neuroleptic-responsive and nonresponsive schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 155:337-343, 1998.

- Bramatti, I. E. *Elaboração e implementação de um programa semi-automático para aquisição, processamento e quantificação de imagens em SPECT* [monography]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 1997.
- Buchsbaum, M.S.; Hazlett, E.A.; Haznedar, M.M.; Spiegel-Cohen, J.; Wei, T.C. Visualizing fronto-striatal circuitry and neuroleptic effects in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 395:129-137, 1999.
- Buchsbaum, M.S.; Someya, T.; Teng, C.Y.; Abel, L.; Chin, S.; Najafi, A.; Haier, R.J.; Wu, J.; Bunney, W.E. Jr. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153(2):191-199, 1996.
- Buchsbaum, M.S.; Wu, J.C.; De Lisi, L.E.; Holcomb, H.H.; Hazlett, E.; Cooper-Langston, K.; Kessler, R. Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: differences between normal controls and schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 22:479-494, 1987.
- Busatto, G.F.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Pilowsky, L.S.; David, A.S.; Kerwin, R.W. Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia during verbal memory activation: a 99mTc-HMPAO single photon emission tomography (SPET) study. *Psychological Medicine*, 24:463-472, 1994.
- Busatto, G.F.; Pilowsky, L.S.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Verhoeff, N.P.L.G.; Kerwin, R.W. Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride-an 123I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology*, 117:55-61, 1995.
- Busatto, G.; Kerwin, R. Esquizofrenia, psicose e os gânglios da base. In: Miguel, E.C.; Rauch, S.L.; Leckman, J.F. *Neuropsiquiatria dos gânglios da base*. 2nd ed. São Paulo: Lemos

Editorial ; 1998:279-295. [translated from *The Psychiatric Clinics of North America*]

Chakos, M.H.; Lieberman, J.A.; Bilder, R.M.; Borenstein, M.; Lerner, G.; Bogerts, B.; Wu, H.; Kinon, B.; Ashtari, M. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 151(10):1430-1436, 1994.

Gordon, E.; Barry, R.J.; Anderson, J.; Fawdry, R.; Yong, C.; Grunewald, S.; Meares, R.A. Single photon emission computed tomography (SPECT) measures of brain function in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 28:446-452, 1994.

Hirschowitz, J.; Hitzemann, R.; Vallabhajosula, S. SPECT studies of D2 occupancy in low-dose haloperidol treatment [letter; comment]. *American Journal of Psychiatry*, 154(5):715-716, 1997.

Jernigan, T.L.; Zisook, S.; Heaton, R.K.; Moranville, J.T.; Hesselink, J.R.; Braff, D.L. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48(10):881-890, 1991.

Kawasaki, Y.; Suzuki, M.; Maeda, Y.; Urata, K.; Yamaguchi, N.; Matsuda, H.; Hisada, K.; Suzuki, M.; Takashima, T. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241:195-200, 1992.

Kinon, B.; Lieberman, J.A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*, 124:2-34, 1996.

Matsuda, H.; Jibiki, I.; Kinuya, K.; Kinuya, S.; Shuke, N.; Sumiya, H.; Tonami, N.; Hisada, K. Tc-99m HMPAO SPECT analysis of neuroleptic effects on regional brain function. *Clinical Nuclear Medicine*, 16(9):660-664, 1991.

- Meltzer H. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin*, 17:263-287, 1991.
- Meltzer, H.; Fatemi, H. Treatment of schizophrenia. In: Schatzberg, A.F.; Nemeroff, C.B. (ed.). *The American Psychiatry Press textbook of psychopharmacology*. Washington D.C.: American Psychiatry Press, 1998:747-774.
- Meltzer, H.; Nash, J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacological Reviews*, 43:587-604, 1991.
- Miller, D.D.; Andreasen, N.C.; O'Leary, D.S.; Rezai, K.; Watkins, G.L.; Ponto, L.L.; Hichwa, R.D. Effect of antipsychotics on regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology*, 17:230-240, 1997.
- Pilowsky, L.S.; O'Connell, P.; Davies, N.; Busatto, G.F.; Costa, D.C.; Murray, R.M.; Ell, P.J.; Kerwin, R.W. In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole - a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology*, 130(2):152-158, 1997.
- Roberts, G.W. ; Leigh, P.N.; Weinberger, D.R. *Neuropsychiatric disorders*. London: Mosby Europe Limited, 1993. Section 4, chapter 14.
- Russell, J.M.; Early, T.S.; Patterson, J.C.; Martin, J.L.; Villanueva-Meyer, J.; McGee, M.D. Temporal lobe perfusion asymmetries in schizophrenia. *Journal of Nuclear Medicine*, 38:607-612, 1997.
- Seidman, L.J.; Faraone, S.V.; Goldstein, J.M.; Goodman, J.M.; Kremen, W.S.; Toomey, R.; Tourville, J.; Kennedy, D.; Makris, N.; Caviness, V.S.; Tsuang, M.T. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with

- schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biological Psychiatry*, 46:941-954, 1999.
- Tamminga, C.A.; Thaker, G.K.; Buchanan, R.; Kirkpatrick, B.; Alphas, L.D.; Chase, T.N.; Carpenter, W.T. Limbic system abnormalities identified using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 49:522-529, 1992.
- Tollefson, G.D.; Beasley, C.M. Jr; Tran, P.V.; Street, J.S.; Krueger, J.A.; Tamura, R.N.; Graffeo, K.A.; Thieme, M.E. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry*, 154(4):457-465, 1997.
- Tran, P.V.; Hamilton, S.H.; Kuntz, A.J.; Potvin, J.H.; Andersen, S.W.; Beasley, C. Jr;Tollefson, G.D. Estudo duplo-cego comparativo entre olanzapina e risperidona no tratamento da esquizofrenia e de outros transtornos psicóticos. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17:407-418, 1997.
- Travis, M.J.; Busatto, G.F.; Pilowsky, L.S.; Mulligan, R.; Acton, P.D.; Gacinovic, S.; Mertens, J.; Terriere, D.; Costa, D.C.; Ell, P.J.; Kerwin, R.W. 5-HT_{2A} receptor blockade in patients with schizophrenia treated with risperidone or clozapine. A SPET study using the novel 5-HT_{2A} ligand 123I-5-I-R-91150. *British Journal of Psychiatry*, 173:236-241, 1998.
- Vogeley, K.; Schneider-Axmann, T.; Pfeiffer, U.; Tepest, R.; Bayer, T.A.; Bogerts, B.; Honer, W.G.; Falkai, P. Disturbed gyrification of the prefrontal region in the male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. *American Journal of Psychiatry*, 157:34-39, 2000.

Ward, K.E.; Friedman, L.; Wise, A.; Schulz, S.C. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22(3):197-213, 1996.

Weinberger, DR; Berman KF; Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I: Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43:114-124, 1986.

World Health Organization. *Division of Mental Health*. SCAN - Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. Geneva: World Health Organization, 1992.

Wright, I.C.; Rabe-Hesketh, S.; Woodruff, P.W.; David, A.S.; Murray, R.M.; Bullmore, E.T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157:16-25, 2000.

Table 1. Demographic profile of the sample

Patient	Sex*	Age	Illness duration (years)	Medication used (mg/day) [†]	Familyl history of PANSS			CGI (1-7)	
					psychiatric disorder	+	-		General psychopathology
1	M	22	2	Pimozide 6; Lithium 900	+	34	29	60	7
2	M	33	16	Slp 800; Clpz 50	+	18	15	38	4
3	M	31	9 years	Lvmpz 100; Hlp 2,5	-	7	20	19	4
4	M	37	14 years	Slp 800	-	8	16	24	3
5	M	36	10 years	Slp 1000	+	19	29	47	5
6	M	43	15 years	Clpz 300	+	8	14	19	3
7	M	25	3 years	N/A	+	24	24	52	5
8	M	22	3 years	Lithium 1500; Clpz 200	+	22	19	43	4
9	F	46	14 years	Trdz 100; Brmzp 6	-	9	15	28	4
10	M	29	6 years	Dzp 10; Flxt 40; Flphz 1 amp 21/21 d	-	16	27	30	5
11	M	32	17 years	Lvmpz 10	-	21	21	40	5
12	F	24	8 years	N/A	+	22	23	46	5

* M = male; F = female.

[†] Slp = sulphiride; Clpz = chlorpromazine; Lvmpz = levomepromazine; Hlp = haloperidol; Dzp = diazepam; Flxt = fluoxetine; Flphz = fluphenazine; Trdz = thioridazine; Brmzp = bromazepam; N/A = not available.

Legends for figures

Figure 1. Measurement areas.

1 = total area; 2 = right anterior quadrant; 3 = left anterior quadrant; 4 = right posterior quadrant; 5 = left posterior quadrant; 6, 7 = basal ganglia.

Figure 2. Measurement areas.

8 = right anterior cortical slice; 9 = left anterior cortical slice; 10 = right posterior cortical slice; 11 = left posterior cortical slice.

Figure 3. Perfusion increase in thalamic region after haloperidol challenge.

Figure 4. Postchallenge reduction in perfusion of upper cortical slices (after olanzapine challenge).

ANEXOS

ANEXO 1

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ESQUIZOFRENIA

- A. Sintomas característicos: dois (ou mais) dos seguintes, cada qual presente por uma porção significativa de tempo durante o período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso):
- (1) delírios
 - (2) alucinações
 - (3) discurso desorganizado (por ex., freqüente descarrilamento ou incoerência)
 - (4) comportamento amplamente desorganizado ou catatônico
 - (5) sintomas negativos, isto é, embotamento afetivo, alogia ou avolição

Nota: Apenas um sintoma do critério A é necessário se os delírios são bizarros ou as alucinações consistem de vozes que comentam o comportamento ou os pensamentos da pessoa, ou duas ou mais vozes conversando entre si.

- B. Disfunção social/ocupacional: Por uma porção significativa do tempo desde o início da perturbação, uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início dá-se na infância ou adolescência, fracasso em atingir o nível esperado de aquisição interpessoal, acadêmica ou ocupacional).

- C. Duração: Sinais contínuos da perturbação persistem por pelo menos seis meses. Este período de seis meses deve incluir pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que satisfazem o critério A (isto é, sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas relacionados no critério A presentes de uma forma atenuada (por exemplo: crenças estranhas, experiências perceptuais incomuns).

- D. Exclusão de transtorno esquizoafetivo e transtorno do humor: o transtorno esquizoafetivo e o transtorno do humor com aspectos psicóticos foram descartados porque (1) nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu concomitantemente aos sintomas da fase ativa; ou (2) se os episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve relativamente à duração dos períodos ativo e residual.

- E. Exclusão de substância/condição médica geral: a perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo: uma droga de abuso, um medicamento) ou a uma condição médica geral.

- F. Relação com um transtorno invasivo do desenvolvimento: Se existe uma história de transtorno autista ou um outro transtorno invasivo do desenvolvimento, o diagnóstico

adicional de esquizofrenia é feito apenas se delírios ou alucinações proeminentes também estão presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Classificação do curso longitudinal (pode ser aplicada apenas um mês após o aparecimento inicial dos sintomas da fase ativa):

Episódico com sintomas residuais entre episódios (episódios são definidos pelo ressurgimento de sintomas psicóticos proeminentes); especificar também se:

- com sintomas negativos proeminentes,
- episódico sem sintomas residuais entre episódios,
- contínuo (sintomas psicóticos proeminentes estão presentes durante todo o período de observação); especificar também se: com sintomas negativos proeminentes,
- episódio único em remissão parcial; especificar também se: com sintomas negativos proeminentes,
- episódio único em remissão completa,
- outro padrão ou padrão inespecífico.

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para sujeito considerando participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.

FOLHA INFORMATIVA AO PACIENTE

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Em caso de qualquer outra dúvida quanto ao estudo e o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar o Dr(a) pelo telefone (.....)-.....-.....

Qual o objetivo desta pesquisa?

Neste estudo realizaremos uma pesquisa para verificar através do método de SPECT alterações da circulação de sangue cerebral após o tratamento com olanzapina e haloperidol. O exame pode apresentar alguns efeitos colaterais, assim como as medicações.

EM RELAÇÃO AO SPECT:

O que é o SPECT?

O SPECT é um exame no qual você recebe uma dose de 30mCi de substância radioativa que é eliminada completamente em 24 horas. A radiação é emitida e captada por detectores por 25 e 30min após a injeção por uma máquina que gira ao redor de sua cabeça sem tocá-la.

Quais os riscos em participar?

Assim como qualquer exame há riscos imprevistos, mas ainda não foram descritos efeitos danosos causados por este exame. A dose de radiação correspondente a radiação que uma pessoa recebe ao fazer um exame de Raio-X simples de pulmão.

O que acontecerá neste estudo?

O SPECT Cerebral inicia com o paciente deitado de olhos fechados em um ambiente silencioso e com pouca luminosidade. Em uma veia do braço, previamente ligada a um frasco de soro (solução fisiológica), é injetada a substância necessária para o exame (radiofármaco). Esta é composta de 25 a 30 mCi (mili-Curies, a medida de radiação) de tecnécio radioativo, em quantidade de massa desprezível, ligado a uma substância neutra (ECD). Imediatamente após injetada, uma pequena parte dela, 5 a 6%, é fixada pelo cérebro e o restante, 55%, é eliminado pela urina em duas horas. O órgão que mais absorve radiação é a bexiga urinária e a quantidade absorvida é semelhante a de uma cintilografia de esqueleto se o paciente urinar após duas horas, o que equivale à uma radiografia simples de pulmões e coração. Reações indesejadas nunca foram encontradas com o material usado. O exame pode ser iniciado a qualquer tempo depois da injeção. Durante o procedimento o paciente permanece deitado com a cabeça fixada por uma faixa, devendo ficar imóvel por cerca de 30 minutos. O aparelho que adquire imagens (a Câmara) gira lentamente ao redor da sua cabeça sem tocá-la. Você será examinado no início e no fim do exame em seus sinais vitais. Haverá um total de duas avaliações. Na primeira visita um médico hospitalar fará um breve exame físico. No início e no término do estudo será tomada a sua pressão e pulso, uma amostra de sangue e urina. A maioria dos exames consistirá do questionamento por parte do seu médico, sobre como você está se sentindo.

EM RELAÇÃO ÀS MEDICAÇÕES:

Olanzapina e haloperidol:

As duas são medicações eficazes usadas no tratamento da esquizofrenia. Você estará tratando os sintomas de sua doença. Como com todas as medicações, podem ocorrer efeitos colaterais como tremor, rigidez muscular, tontura, constipação, agitação, dor de cabeça e alterações no sono. Alguns pacientes não sentem nenhum destes efeitos.

Itens importantes:

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem precisar fornecer um motivo. Se a qualquer momento você se sentir pior, ou contrair qualquer doença, informe um dos médicos responsáveis (Dr. Paulo Belmonte de Abreu ou Dra. Ana Lúcia Baron). Se o exame não parecer ideal ou tolerável para você, ele pode ser interrompido. Se o tratamento lhe parecer ruim, você também pode interromper. É possível também que o estudo seja interrompido sem o seu consentimento. Você será comunicado sobre qualquer nova informação, quando esta se tornar disponível, durante o estudo que possa afetar a sua disposição de continuar. Se você concordar, o médico investigador informará ao seu médico pessoal sobre a sua participação no estudo. Você não deverá doar sangue durante o estudo e por um mês após o término. Você não deverá tomar medicamento nas 24 horas anteriores ao estudo, a menos que indicado pelo médico hospitalar. Estes incluem medicamentos como drogas psicoativas e drogas para a asma, e alimentos comuns como chocolate, café, refrigerantes “cola”, ou fumar cigarro. Se você tiver que usar qualquer um destes medicamentos antes do exame deverá informar ao médico antes do início do exame.

O que eu ganho deste estudo?

Você poderá receber alguns benefícios por participar deste estudo. Você poderá se beneficiar por ter identificado eventualmente um problema que antes não era identificado, e que poderá ter um tratamento superior e mais específico. Você também poderá beneficiar uma população grande de pessoas que não utiliza este exame por falta de melhor padronização. No entanto, não podemos prometer. Por fim, a sua participação poderá ajudar no desenvolvimento de um novo método diagnóstico que poderá eventualmente beneficiar você e outras pessoas que enfrentam o mesmo problema.

Quais são os meus direitos?

Os pesquisadores do serviço de psiquiatria e os representantes das autoridades competentes de Bio-Segurança podem precisar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente.

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico ou submetido à autoridade de medicamento competente, mas você não será identificado por nome.

Embora não seja esperado que você venha a sofrer quaisquer problemas de saúde pela participação neste estudo, você poderá contar com os serviços do HCPA para problemas de saúde que possam surgir. Você não precisa provar que a culpa é de terceiros, se surgir qualquer problema devido ao teste, você será imediatamente avaliado.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isto não afetará o, tratamento normal ao qual você tem direito.

ANEXO 3

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES ACORDO EM PARTICIPAR DE UM ESTUDO DE MEDICINA NUCLEAR

Número do Estudo:

Nome do Sujeito:

Data de Nascimento:

Cód. de Ident. do Sujeito:

Médico Supervisor:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo; tenho mais de 18 anos.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei ao médico sobre todos os medicamentos e drogas que tomei nas últimas 24 horas e medicamentos que ainda estou tomando. Se qualquer outro médico desejar me receitar medicamentos, eu devo informar que estou participando deste estudo. Não devo tomar nenhum outro medicamento sem aprovação do médico supervisor.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor e a informá-lo imediatamente caso venha a sofrer quaisquer sintomas inesperados ou anormais.
5. Não doarei sangue durante o período do estudo e dentro de um mês após o mesmo.
6. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
7. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
8. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, o uso dos resultados que possam surgir deste estudo.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Médico Supervisor

Ass:
Data:

Ass:
Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente

Ass:

Data:

ANEXO 4

PANSS - POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

Instruções: Coloque o número apropriado de acordo com a escala de grau de severidade para cada item.

Escala de grau de severidade:

1 = ausente

2 = mínimo

3 = suave

4 = moderado

5 = moderadamente severo

6 = severo

7 = extremo

SINTOMAS POSITIVOS

___ P1 delírios

___ P2 desorganização conceptual

___ P3 comportamento alucinatório

___ P4 excitação

___ P5 grandiosidade

___ P6 desconfiança / perseguição

___ P7 hostilidade

SINTOMAS NEGATIVOS

___ N1 afeto embotado

___ N2 distanciamento afetivo

___ N3 contato pessoal pobre

___ N4 afastamento social (apatia / passividade)

___ N5 dificuldade no pensamento abstrato

___ N6 falta de espontaneidade e fluxo de diálogo

___ N7 pensamento estereotipado

SINTOMAS DE PSICOPATOLOGIA GERAL

___ G1 inquietação somática

___ G2 ansiedade

___ G3 sentimento de culpa

___ G4 tensão

___ G5 maneirismo e postura

___ G6 depressão

___ G7 retardo motor

___ G8 falta de cooperação

___ G9 conteúdo incomum de pensamento

___ G10 desorientação

___ G11 desatenção

___ G12 falta de juízo crítico e insight

___ G13 distúrbio de volição

___ G14 pobre controle dos impulsos

___ G15 preocupação

___ G16 atividade social evitativa

ANEXO 5

CGI – CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (Impressão Clínica Global)

Considerando sua experiência no manejo de pacientes esquizofrênicos, qual o grau de severidade da doença neste paciente no momento?

- 1) Não está doente
- 2) Muito leve
- 3) Leve
- 4) Moderado
- 5) Acentuado
- 6) Grave
- 7) Extremamente grave